

Aus der
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. K. Ullrich

Prophylaxe der Frühgeborenenanämie
mittels
Vitamin B₁₂ und Folsäure

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt von

Frank Kowalzik

aus

Hamburg

Hamburg, 2002

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am: 08. Juli 2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin

der Universität Hamburg am: 20. Oktober 2002

Dekan: Prof. Dr. C. Wagener

Referent: Prof. Dr. H. H. Hellwege

Koreferent: Prof. Dr. K. Ullrich

Inhaltsverzeichnis

<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>2</u>
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>2</u>
<u>ABKÜRZUNGEN</u>	<u>4</u>
<u>I. EINLEITUNG</u>	<u>5</u>
1.1. DAS FRÜHGEBORENE	5
1.2. DIE FRÜHGEBORENENANÄMIE	5
1.3. FOLSÄURE (PTEROYLGLUTAMINSÄURE)	7
1.4. VITAMIN B ₁₂ (COBALAMINE)	10
1.5. EISEN.....	12
1.6. VITAMIN E (ALPHA-TOCOPHEROL)	13
1.7. ERYTHROPOIETIN.....	14
<u>II. MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>18</u>
2.1. KOLLEKTIV	18
2.2. DURCHFÜHRUNG	20
2.3. ERHEBUNGEN	21
2.4. STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	23
<u>III. ERGEBNISSE</u>	<u>24</u>
3.1. EINGANGSVERHÄLTNISSE IM VERGLEICH	24
3.2. ERGEBNISSE AM STUDIENENDE	33
<u>IV. DISKUSSION</u>	<u>43</u>
<u>V. ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>52</u>
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>54</u>
<u>ANHANG</u>	<u>63</u>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Normwerte des roten Blutbildes im Verlauf der ersten 6 Lebensjahre</i>	<i>6</i>
<i>Tabelle 2: Eisenbedarf während des ersten Lebensjahres</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 3: Verteilung der Frühgeborenen nach Gestationswochen bei Geburt.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabelle 4: Übersicht über die Inhalte der verwendeten Nahrungen.....</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 5: Eingangsverhältnisse der Gruppe "keine B₁₂-Fol Substitution"</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 6: Eingangsverhältnisse der Gruppe "B₁₂-Fol-Substitution"</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 7: Angeborene und erworbene Komplikationen der Gruppen im Vergleich</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 8: Übersichtstabelle "keine B₁₂-Fol-Substitution" bei Entlassung.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 9: Übersichtstabelle "B₁₂-Fol-Substitution" bei Entlassung.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 10: Vergleich der Transfusionshäufigkeit beider Gruppen</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 11: Senkung der Transfusionsrate durch restriktive Kriterien</i>	<i>51</i>

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Interpretation eines Boxplots</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 2: Anzahl der FG nach Gestationswochen "keine B₁₂-Fol-Substitution"</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 3: Anzahl der FG nach Gestationswochen "B₁₂-Fol-Substitution"</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 4: Aufenthaltsdauer der Gruppen im Vergleich</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 5: Geburtsgewichte der Gruppen im Vergleich.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 6: Hämoglobin der Gruppen bei Geburt.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 7: Erythrozytenzahl der Gruppen bei Geburt.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 8: Hämatokrit der Gruppen bei Geburt</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 9: MCV der Gruppen bei Geburt</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 10: MCH der Gruppen bei Geburt.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 11: Gewichte der Gruppen bei Entlassung.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 12: Hämoglobin der Gruppen bei Entlassung.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 13: Hämoglobinmittelwerte der Gruppen</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 14: Verlauf des Hämoglobins von Geburt bis zur Entlassung.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 15: Verlauf des Hämoglobins von Geburt bis zur Entlassung (25-29;30-34)..</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 16: Erythrozytenzahl der Gruppen bei Entlassung.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 17: Hämatokrit der Gruppen bei Entlassung</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 18: MCV der Gruppen bei Entlassung</i>	<i>38</i>

<i>Abbildung 19: MCH der Gruppen bei Entlassung.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 20: Retikulozytenzahl der Gruppen bei Entlassung.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 21: Änderung des Hämoglobinmittelwertes der Gruppen im Mittel pro Tag... </i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 22: Änderung des Gewichtes der Gruppen im Mittel pro Tag</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 23: Gewichtsänderung im Mittel bezogen auf das GGW in Prozent pro Tag ..</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 24: Verhältnis Gewichtsänderung zu Änderung des Hb-wertes pro Tag</i>	<i>45</i>
<i>Abbildung 25: Veränderung der Hämoglobinwerte der verschiedenen Gruppen.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 26: Vitamin B₁₂-Serumkonzentration im Verlauf der ersten 6 Monate</i>	<i>48</i>

Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
AIS	Amnioninfektionssyndrom (0=nein; 1=ja)
ANS	Atemnotsyndrom des Neugeborenen (0=nein; 1=ja)
ASD	Atrialer Septumdefekt (0=nein; 1=ja)
AUFLG	Aufenthaltslänge [d]
B12DAUER	B ₁₂ FolVicotrat-Substitutionsdauer [d]
B12FOL	B ₁₂ FolVicotrat-Substitution (0=nein; 1=ja)
B12START	B ₁₂ FolVicotrat-Substitution Start am Tag xx
BPD	Bronchopulmonale Dystrophie (0=nein; 1=ja)
ERYBL	Erythroblastose (0=nein; 1=ja)
FERO66	Eisen (Ferro 66)-Substitution (0=nein; 1=ja)
FFT	Fresh-Frozen-Plasma
GEBDAT	Geburtsdatum
GEBGEW	Geburtsgewicht [g]
HB	Hämoglobin [g/dl]
HBA	Adultes Hämoglobin [g/dl]
HBF	Fetales Hämoglobin [g/dl]
HB1WO	Hämoglobinwert in der 1 Woche [g/dl]
HBENTL	Hämoglobin bei Entlassung [g/dl]
HBGEB	Hämoglobin bei Geburt [g/dl]
HBMEAN	Mean des Hämoglobins [g/dl]
HBVERL	Hämoglobin bei Verlegung - Neugeborenenstation [g/dl]
ID	Identifikationsnummer
INITIAL	Initialien
IPL	Icterus prolongatus (0=nein; 1=ja)
IUD	Intrauterine Dystrophie (0=nein; 1=ja)
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCV	Mean cell volume
MEHRLGEB	Mehrlingsgeburt (0=nein; 1=Einling; 2=Zwilling; 3=Drilling)
OP	Operation (0=nein; 1=ja)
PDA	Persistierender Ductus arteriosus (0=nein; 1=ja)
PVB	Periventrikuläre Blutung (0=nein; 1=ja)
SEPEPIS	Sepsis (0=nein; 1=ja)
SHUNT	Herzshunt (0=nein; 1=ja)
SSW	Schwangerschaftswoche
TRANS	Anzahl der Transfusionen nach B ₁₂ -Fol-Substitution
TRANSINT	Anzahl der Transfusionen auf Intensiv
TRANSNG	Anzahl der Transfusionen auf der Neugeborenenstation
TRANSVS	Anzahl der Transfusionen vor B ₁₂ -Fol-Substitution
VORBEL	Vorbelastungen (1=HIV Infektion und 2=Nikotinabusus der Mutter)
VSD	Ventrikelseptumdefekt (0=nein; 1=ja)

I. Einleitung

1.1. Das Frühgeborene

Frühgeborene sind nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) alle Neugeborene, welche vor Ende der 37. Woche nach Beginn der letzten Regel ihrer Mütter geboren werden. Die Häufigkeit der Frühgeburtlichkeit liegt hierzulande bei etwa 5 %.³⁸ Hinzu kommen weitere 3 % reife „low-birth-weight infants“ (LBW), mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2500 g. Als „very-low-birth-weight infants“ (VLBW), etwa 1 % aller Geburten, werden Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g bezeichnet.³⁸ Die Ursachen der Frühgeburtlichkeit sind vielfältig. Sie reichen von Allgemeinerkrankungen der Mutter, wie Infektionen, EPH-Gestosen, Diabetes und Nikotinabusus sowie sozialen Problemen, Anomalien und Erkrankungen der Gebärmutter, vorzeitigem Blasensprung bis hin zum Alter der Mutter, Mehrlingsgeburten und fetalen Erkrankungen.³⁸

1.2. Die Frühgeborenenanämie

Im allgemeinen beobachtet man bei Neugeborenen in den ersten drei bis sechs Monaten nach Geburt einen Abfall ihres Hämoglobins (siehe Tabelle 1). Die Abnahme ist bei Frühgeborenen in der Regel größer und der Tiefpunkt wird schneller erreicht. Zweifelsfrei tolerieren einige Frühgeborene erstaunlich niedrige Hämoglobinwerte, ohne dabei klinisch auffällig zu werden. Aus diesem Grund wird die Anämie beim Frühgeborenen gelegentlich auch als „physiologisch“ bezeichnet.⁶⁵

Charakterisiert ist diese durch einen progredienten Abfall des Hämoglobins, eine relativ geringe Retikulozytenanzahl und einer Knochenmarkhypoplasie.⁶⁰ R.K. Ohls gibt als Kriterien für eine Anämie bei Kindern die vor der 32. Gestationswoche geboren worden sind, eine Retikulozytenzahl von < 3.0 % und einen Hämoglobinwert von < 10 g/dl für die 3. bis 12. Lebenswoche an.⁴⁵

Alter	Erythrozyten [Mill / μ l]	Hämoglobin [g / dl]	Hämatokrit [%]	Retikulozyten [‰]	MCV [μ m ³]
1 d	5,5 (4,5 - 6,5)	19 (14 - 24)		42 (15 - 65)	100 \pm 7
5 d	5,3 (4,4 - 6,1)	18 (13 - 23)	60 (58 - 62)	30 (10 - 50)	
4 wk	4,7 (3,9 - 5,3)	14 (11 - 17)	44 (41 - 48)	8 (3 - 13)	100 \pm 6
3 mo	3,8 (3,2 - 4,3)	11 (10 - 13)	34 (30 - 37)	19 (10 - 35)	88 \pm 6
6 mo	4,2 (3,8 - 5,0)	11,5 (10,5 - 14,5)	37 (34 - 39)	8 (3 - 13)	77 \pm 7
1 y	4,9 (4,2 - 5,5)	12 (11 - 15)	37 (33 - 40)	8 (3 - 13)	73 \pm 8
2 - 6 y	5,0 (4,3 - 5,5)	13 (12 - 15)	38 (34 - 41)	5 (1 - 13)	76 \pm 8

Tabelle 1: Normwerte des roten Blutbildes im Verlauf der ersten 6 Lebensjahre

Aus: Klinikleitfaden Pädiatrie, Gustav Fischer Verlag, 3.Auflage

Weiter ist der iatrogene Blutverlust z.B. durch diagnostische Blutentnahmen maßgeblich. Dieser wurde von K.M. Shannon, gemessen bei 20 Aufnahmen auf die Intensivstation, mit durchschnittlich 38,9 ml in der ersten Woche angegeben.⁶⁰ Bei einem geschätzten Blutvolumen von 80-90 ml/kg Körpergewicht sind diese Verluste besonders für VLBW infants sehr groß.

Einige Faktoren sind für die Entwicklung einer Frühgeborenenanämie besonders hervorzuheben. Benötigt ein Frühgeborenes schon kurz nach der Geburt Bluttransfusionen, senken diese die Konzentration an zirkulierendem fetalem Hämoglobin (HbF). Aufgrund dessen, im Vergleich zu dem adultem Hämoglobin (HbA), geringeren Affinität zu dem erythrozytärem 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG), bewirkt eine frühe Transfusion eine Linksverschiebung in der Sauerstoffbindungskurve.⁶⁰ Dieses ist postnatal gleichbedeutend mit einer

schlechteren Abgabe des Sauerstoffes im Gewebe. Durch Transfusionen und damit verbundener Abnahme der HbF-Konzentration und gleichzeitiger Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve wird somit die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff verbessert. Bei gleichem Hämatokrit und höherem HbA-Anteil haben diese Frühgeborenen, so Stockman et al., niedrigere Erythropoietinkonzentrationen. Ein zweiter Faktor ist, daß Frühgeborene aufgrund ihres rasch zunehmenden Gewichtes und der damit verbundenen Zunahme des Kreislaufvolumens, eine ungewöhnlich hohe Rate an Erythrozyten produzieren müssen, um einer Anämie entgegen wirken zu können. Die kürzere Lebensdauer neonataler Erythrozyten stellt ein zusätzliches Erschwernis dar.⁵⁰ Letztlich nicht geklärt und Gegenstand vieler Untersuchungen ist auch die Tatsache, daß trotz schwerer Anämie die Retikulozytenzahlen relativ niedrig sind. Als mögliche Ursache wird die inadäquate Produktion von Erythropoietin angenommen.⁶⁰

Die Transfusion ist auch heute noch wichtiger Bestandteil und letzte Konsequenz in der Therapie der Frühgeborenenanämie. Die Anzahl an Bluttransfusionen, welche in Neonatalzentren gegeben worden sind, ist in den letzten Jahren mit der verbesserten Überlebensrate sehr kleiner Frühgeborener stark gestiegen. Laut S. Kelting sind es 20 - 35 % aller benötigten Blutkonserven, welche an Frühgeborene vergeben werden.²²

1.3. Folsäure (Pteroylglutaminsäure)

Nicht die Folsäure als Teil des Vitamin-B-Komplexes selbst, sondern erst ihr Reduktionsprodukt die Tetrahydrofolsäure, stellt die eigentliche aktive Form dar. Als Folat-Coenzym ist sie für fast alle biochemischen Reaktionen verantwortlich, die mit Übertragung eines C₁-Atoms, also aktivierter Ameisensäure oder aktiviertem Formaldehyd einhergehen. Folsäure ist in der Nahrung (Gemüse, Leber, Milch) als Polyglutamat enthalten und wird im Dünndarm in die Monoglutamatform

dekonjugiert, bevor es durch einen aktiven Transportmechanismus hauptsächlich im Jejunum resorbiert wird. Ein Teil wird sofort in Leber, Nieren und endokrinen Organen gespeichert, der andere Teil an Plasmaalbumin gebunden. Die Hauptmenge der Folsäure liegt im menschlichen Organismus in methylierter Form (N₅-Methyltetrahydrofolsäure) vor; erst später wird unter Mitwirkung von Vitamin-B₁₂ die oben genannte aktive Form gebildet. Mikroorganismen im Darm, wie *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* und Enterokokken, können bei Zufuhr von p-Aminobenzoesäure Folsäure bilden. Folsäure ist hitzeinstabil und übermäßiges erwärmen von Milch in Abwesenheit von adäquaten Mengen an Ascorbinsäure zerstören sie.⁴⁹ Der ungefähre Tagesbedarf an Folsäure liegt beim Erwachsenen bei 50 µg. In der Schwangerschaft kann dieser auf bis zu 400 µg steigen. Der Bedarf Frühgeborener wird von F.A. Oski mit 20 - 50 µg / Tag angegeben. Dies wäre im Vergleich zu einem Erwachsenen, bezogen auf das Gewicht, ein 4 - 10 mal höherer Tagesbedarf.⁴⁹

Folsäure dient als Coenzym der Nukleinsäuresynthese. Bei einem Mangel kommt es zu Störungen der Hämatopoese. Im späteren Verlauf kommt es zum Auftreten einer megaloblastären Anämie. Hierbei sind typische Laboratoriumsbefunde eine Verminderung des Hämoglobins, des Hämatokrits und vor allem der Erythrozytenzahl. Das mittlere Volumen (MCV) und der mittlere Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrozyten (MCH) sind erhöht. Im Ausstrich erkennt man eine Aniso- und Makrozytose mit großen Ovalozyten, die auch als Megalozyten bezeichnet werden. Charakteristisch ist eine Hypersegmentierung der reifen Neutrophilenkerne. Die Erythrozytopoese ist funktionell ineffektiv, ein Großteil der Erythroblasten geht bereits vor der Kernausstoßung wieder zugrunde. Aufgrund dessen, daß die vorgeschalteten Vorläuferzellen funktionsunfähig bleiben, kommt es zur Hyperplasie der Erythrozytopoese mit erhöhtem Hämoglobinumsatz und Erhöhung von Serumbilirubin und LDH wie bei hämolytischen Anämien. Die Folsäurekonzentration im Serum ist unter 3 ng/ml vermindert. Bekannt ist, daß Mangelsituationen in der Schwangerschaft das Risiko für embryonale Neuralrohrdefekte erhöhen.

Mangelsituationen bei Kindern sind beobachtet worden bei Frühgeborenen, Kindern mit chronischer Diarrhoe oder chronischen Infektionen, Kindern, welche Ziegenmilch erhalten haben und bei Behandlung mit Folsäureantagonisten.⁴⁹

Serum- und Erythrozytenfolsäurespiegel sind höher bei zeitgerecht geborenen Kindern und Frühgeborenen als beim Erwachsenen. Diese fallen jedoch besonders bei sehr kleinen Kindern nach der Geburt rasch ab und so entwickeln laut F.A. Oski etwa 68 % aller Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 1700 g im Alter von einem bis drei Monaten einen Folsäuremangel.⁴⁹

Baker et al. untersuchten das Nabelschnurblut von 50 eutrophen (mehr als 2500 g) und 50 hypotrophen (weniger als 2500 g) Neugeborenen auf die Serumkonzentration verschiedener Vitamine. Die Konzentrationen im Blut der hypotrophen Gruppe waren die gleichen wie in der Gruppe der eutrophen, außer einem signifikant niedrigerem Folsäure-, Vitamin-B₁₂- und Pantothen säurespiegel. Für die deutlich niedrigeren Serumkonzentrationen gibt es drei Erklärungsansätze. Erstens, sofern die materne Serumkonzentration normal erscheint, könnte dadurch eine Reduktion der fetalen Speicher verdeckt werden und somit ein fetomaternaler Übergang von den besagten Vitaminen stattgefunden haben. Zweitens, es könnte ein Defekt im plazentaren Transport der drei Vitamine denkbar sein. Drittens wäre möglich, daß der Fet die drei Vitamine vermehrt verbraucht. Danach ist leicht vorstellbar, daß bei dem schnelleren Wachstum von Frühgeborenen, der Bedarf gesteigert und die vorhandenen Speicher schnell erschöpft sind. Baker, wie auch einige Untersucher, die zu dem gleichen Ergebnissen gekommen sind, schlagen somit eine Gabe von Folsäure und Vitamin B₁₂ an alle Frühgeborenen zur Prophylaxe eines Mangels vor.²

1.4. Vitamin B₁₂ (Cobalamine)

Die bisher bekannten Substanzen mit Vitamin B₁₂ vergleichbarer Wirkung besitzen einen modifizierten Porphyrinring und Kobalt als Zentralatom; sie unterscheiden sich lediglich durch die Art des Anions (CN, Cl, NO₂) und des Nukleotids, die an Kobalt gebunden sind. Cobalamine können nur von Mikroorganismen synthetisiert werden. Das im Kolon des menschlichen Organismus von den Bakterien gebildete Cobalamin kann jedoch nicht verwertet werden, denn die Aufnahme ist an den sogenannten Castle-Faktor (intrinsic factor) gebunden. Dieses in der Magenschleimhaut von den Parietalzellen gebildete Glykoprotein schützt das somit essentielle Vitamin (extrinsic factor) durch Bindung vor Zerstörung und Aufnahme durch Darmbakterien; zugleich ermöglicht es die Resorption durch die Dünndarmschleimhaut. Der Mensch ist somit von der Zufuhr aus tierischer Nahrung (Fleisch, Milch, Leber, Eier) abhängig. Das resorbierte Vitamin B₁₂ wird im Plasma an Glykoproteine gebunden. Den unmittelbaren Akzeptor stellt das Transcobalamin II, ein Transportprotein mit kurzer Halbwertszeit (T_{1/2} 1 h), dar. Der Transport zum Bestimmungsort, wie Leber, Knochenmark und anderen schnell proliferierenden Geweben, erfolgt dann durch das Transcobalamin I (T_{1/2} einige Tage). Der nicht benötigte Teil des Vitamins wird in der Leber zwischengespeichert.

Vitamin B₁₂ existiert im Körper in zwei aktiven Formen, dem 5-Desoxy-Adenosyl-Cobalamin und dem Methylcobalamin. Ersteres besitzt ein einwertiges Kobalt als Zentralatom und ist an der Umlagerung von Alkylresten beteiligt, z.B. bei der Isomerisierung von Methymalonyl-CoA in Succinyl-CoA. Bei einem Mangel kommt es zu einer Ausscheidung von Precursoren, deren Nachweis im menschlichen Urin möglich ist. Im weiteren Verlauf kommt es zur Bildung von unphysiologischen Fettsäuren, wobei die Einlagerung in neuronale Lipide Ursache der Störungen im zentralen Nervensystem sein soll. Die zweite aktive Form, das Methylcobalamin, ist wichtiges Coenzym bei der Synthese von Methionin aus Homocystein. Diese Aminosäure stellt Methylgruppen für die Synthese von Cholin, Purinen und Pyrimidinen bereit. Ein B₁₂-Mangel äußert sich daher in der verminderten Bildung von Phospholipiden und DNA. Vor

allem betroffen sind somit Gewebe mit hoher Zellteilungsrate, wie das blutbildende Knochenmark.

Mangelsituationen sind mit fortgeschrittenen Lebensalter recht selten, da die Leber eine große Menge an Cobalamin speichert. Dennoch können sie bei mangelnder Zufuhr, wie z.B. bei streng vegetarischer Kost, bei Mangel an intrinsic factor, wie nach Magenresektion oder "perniziöser Anämie" (M. Biermer), bei einem Malabsorptionssyndrom, bei bakterieller Überwucherung des Darms oder vermehrtem Verbrauch auftreten. Die perniziöse Anämie ist eine Autoimmunerkrankung mit einer Antikörperbildung gegen Parietalzellen und intrinsic factor bei atrophischer Korpusgastritis und nachfolgender Achlorhydrie. Bei voll ausgeprägtem Vitamin B₁₂-Mangel kommt es zu hämatologischen, neurologischen und intestinalen Störungen. Die klinische Symptomatik resultiert aus der Schädigung der Blutbildung mit Anämie und Subikterus sowie einer Schädigung des Nervensystems mit funikulärer Spinalerkrankung, welche sich in Par- oder Hypästhesien mit Verminderung der Vibrationsempfindung, Paresen und Ataxie, als Ausdruck einer Schädigung von Hintersträngen und Pyramidenbahnen, äußert. Gelegentlich tritt zusätzlich noch ein organisches Psychosyndrom in Erscheinung. Die intestinalen Störungen spiegeln sich in einer Schädigung der Schleimhäute mit Appetitverlust, Gewichtsverlust und atrophischer Glossitis (Hunter) wieder. Im Blutausschlag stellt sich das gleiche Bild einer megaloblastären Anämie dar, wie sie im vorigen Abschnitt schon für den Folsäuremangel beschrieben worden ist.

Gerade Frühgeborene mit dem rasant zunehmenden Körpergewicht und Blutvolumen, stellen für die Entwicklung niedriger Serumspiegel oder gar eines Mangels eine predestinierende Gruppe dar. Denn gerade aufgrund der niedrigen Cobalaminspiegel im Nabelschnurblut von zu früh geborenen Kindern (siehe Kapitel 1.3.), liegt die Annahme nahe, daß hier die vorhandenen Reserven nicht allzu groß sind. Baker und seine Mitarbeiter empfehlen daher bei allen Frühgeborenen, eine Vitamin B₁₂-Prophylaxe, zum Auffüllen der Speicher und Vermeidung eines Mangels, durchzuführen. Einige Autoren fordern, bei allen anämischen Patienten die Vitamin B₁₂- und Folatspiegel zu bestimmen.²⁷

Mangelsituationen treten typischerweise in der 6. – 7. Lebenswoche auf.⁶⁰ Der tägliche Bedarf an Vitamin B₁₂ liegt beim Säugling bei 1 - 2 µg, beim Kind bei 2 - 5 µg, beim Jugendlichen bei 5 - 6 µg, beim Erwachsenen bei 5 - 8 µg und bei schwangeren Frauen bei 8 - 12 µg.⁵⁵

1.5. Eisen

Bei einem termingeborenen Kind reichen die Eisenspeicher für das Wachstum, vor allem auch des hämatopoetischen Systems, etwa bis zum vierten Lebensmonat. Bei einem Frühgeborenen ist die Menge des gespeicherten Eisen geringer, obwohl die Proportion von Gesamtkörper-eisen zum Körpergewicht die gleiche ist.⁴⁸ Aufgrund der schnelleren postnatalen Wachstumsrate, kommt es bei zu früh geborenen Kindern daher zu einer rascheren Erschöpfung der vorhandenen Eisenspeicher. Eine Eisenmangelsituation kann schon nach 2 - 3 Monaten auftreten. So reicht die Menge an verwertbaren Eisen eines Frühgeborenen mit 1 kg Geburtsgewicht, gerade für die Synthese von 18.0 g Hämoglobin aus.⁶² Um einem Mangel frühzeitig entgegenzutreten, erhielten alle Kinder in der vorliegenden Studie ab der fünften Lebenswoche eine Eisensubstitution in der weiter unten angegebenen Dosierung. Von den ca. 75 mg Eisen pro kg Körpergewicht bei Geburt entfallen ungefähr zwei Drittel des Eisenverlustes auf die Abschilferung von Zellen der Haut sowie aus Magen-Darm- und Urogenitaltrakt. Normal ist ein Verlust von ca. 20 µg/kg/d. Rein rechnerisch bräuchte ein Kind, welches bei Geburt 3000 g gewogen hatte, bis zum vollendeten ersten Lebensjahr und einem Körpergewicht von 10 kg ungefähr 270 - 280 mg zusätzliches Eisen.

Tabelle 2 stellt den Bedarf an Eisen eines repräsentativen Kindes während des ersten Lebensjahres dar:

	Bei Geburt	Mit einem Jahr
Gewicht [kg]	3	10
Hämoglobin [g/dl]	17	11
Blutvolumen [ml/kg]	90	75
Blutvolumen absolut [ml]	270	750
Hämoglobin absolut [g]	47,9	82,5
Eisen im Hb [mg]	162,8	280,5
Eisen im Gewebe [7 mg/kg]	21	70
Speichereisen [10 mg/kg]	30	100
Eisen absolut [mg]	213,8	450
Jährlicher Eisenverlust	/	47
Exogener Eisenbedarf [mg]	/	283
Täglicher Eisenbedarf [mg]	/	0,78

Tabelle 2: Eisenbedarf während des ersten Lebensjahres

Aus: Oski: N Engl J Med, Volume 329(3), Jul 15, 1993, pp 190-193

1.6. Vitamin E (Alpha-tocopherol)

Die zusätzliche Substitution von Vitamin E besonders bei Frühgeborenen ist in den letzten Jahren schon vielfach Anlaß zur Diskussion gewesen.^{4,20,32} Alpha-tocopherol besitzt eine Vielzahl von Funktionen, von denen die wichtigste beim Neugeborenen wohl die der Schutzfunktion der Zellmembran vor Lipidperoxidation ist.^{10,14,26,54} Seine Wirkung hierbei basiert auf die Fähigkeit als natürliches Antioxidanz und Fänger von freien Radikalen zu agieren. Schon seit Jahren ist bekannt, daß die Menge an Vitamin E, welche benötigt wird, um eine solche Peroxidation zu verhindern, von der Menge des mit der Nahrung

zugeführten Fettes, insbesondere von der Aufnahme der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUVA - polyunsaturated fatty acids), abhängig ist.⁷⁰ Je mehr jene Fettsäuren zugeführt werden, desto mehr Vitamin E ist für den Schutz der Zellmembran von Nöten. Neben der Prävention einer hämolytischen Anämie, welche typischer Weise beim Frühgeborenen im 1. – 2. Lebensmonat auftritt^{19,20,47,56}, ist auch eine Mitwirkung bei der normalen Biosynthese des Hämoglobins beschrieben worden.³⁷ Zusätzlich wird dem Vitamin E eine protektive Wirkung bei der Entstehung der retrolentalen Fibrose und der bronchopulmonalen Dysplasie zugeschrieben.^{11,51}

Neben diesen positiven Eigenschaften beschreiben eine Reihe von Autoren auch toxische Effekte. So kann es zu Veränderungen an der Injektionsseite kommen^{52,53}, einer Inhibition der Thrombozytenaggregation und deren Prostaglandinsynthese.^{28,67,69} Weiter beschrieben worden sind eine Potenzierung einer Koagulopathie bei bestehendem Vitamin-K-Mangel⁹, eine Inhibition der Fibrinolyse³⁶, eine Kreatinurie²¹, eine antiinflammatorische Aktivität¹² und eine Beeinträchtigung der Wundheilung.¹² Die klinische Bedeutung dieser potentiell toxischen Effekte müssen zukünftige Studien erst noch genauer klären.

Aufgrund der unbestrittenen Interaktion von Vitamin E und Eisen^{4,20,32}, ist in dieser Studie auf eine Tocopherolgabe verzichtet worden, um nicht die zu überprüfende Wirkung von Vitamin B₁₂ und Folsäure in Kombination mit Eisen zu verzerren.

1.7. Erythropoietin

Erythropoietin, ein hitzelabiles Glykoprotein aus 165 Aminosäuren, wird außer in der Niere, auch zu 5 - 15 % in anderen Organen, vor allem den Kupfferschen Sternzellen der Leber produziert. Vor der Geburt überwiegt die hepatische Produktion des Hormons, um im späteren Leben auf maximal 15 % abzusinken. Eine mangelnde Produktion

fetaler Makrophagen als Grund für eine Anämie des Frühgeborenen scheint unwahrscheinlich.¹⁸

Als Hauptwirkung des Erythropoietins wird die Proliferation sowie die Differenzierung erythropoetischer Zellen des Knochenmarks angesehen. Die Wirkung auf die pluripotenten Stammzellen des Knochenmarkes ist nicht nachgewiesen. Vielmehr scheint das Hormon seine größte Wirkung auf die verschiedenen erythroiden Progenitorzellen, wie die "colony forming units-erythroids" (CFU-E) und "burst forming units-erythroids" (BFU-E), auszuüben. Welches biochemische Signal den Regelkreis des Erythropoietins steuert ist letztlich nicht geklärt. Einige Erkenntnisse weisen auf einen Sauerstoffsensor verschiedener Strukturen hin. Nach dessen Aktivierung kommt es über eine Kaskade zur renalen Ausschüttung des Hormons.

Erythropoietin wird zusätzlich durch Stillen oder die Fütterung von Muttermilch auf das Kind übertragen. Hohe maternale Erythropoietinkonzentrationen aufgrund einer bestehenden Anämie der Mutter postpartum oder gar eine Therapie der Mutter mit Erythropoietin, steigern den Hormongehalt der Kinder und sind bei Frühgeborenen durchaus erwünscht.²⁴

In den letzten Jahren hat es eine Vielzahl von Untersuchungen bezüglich der Wirksamkeit des Erythropoietins bei der Prophylaxe und Therapie der Frühgeborenenanämie gegeben.^{1,3,6,13,15,17,33,35,39,41,58,59,61,64,66} Häufig ist mit der Applikation des rekombinanten Erythropoietins erst nach den ersten Lebenswochen begonnen worden. Der Bedarf an Transfusionen ist aber gerade in dieser Zeit am größten. Somit sehen einige Autoren für eine routinemäßige Verwendung keinen Anlass, sondern fordern vielmehr, die Gründe für die Anämie zu minimieren und Kosten zu senken, indem man vorhandene Konserven teilt und 30 Tage lang aufbewahrt.¹ Die kombinierte Anwendung von Erythrozytenkonzentraten und Erythropoietin, scheint im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Blutkonserven nicht kosteneffektiv zu sein.⁶³ Dies zeigt auch eine in 12 Zentren sechs verschiedener europäischer Länder durchgeführte Studie.³⁰ Jedes Frühgeborene der Erythropoietingruppe erhielt insgesamt 17 Dosen zu je 250 IU rekombinantes Erythropoietin subkutan in einem Zeitraum

von 40 - 42 Tagen. In der mit Erythropoietin behandelten Gruppe fanden sich am Studienende höhere Retikulozytenzahlen, ein höherer Hämatokrit und niedrigere Transfusionsraten. Keine Änderungen ergaben sich für die Zahl der Leukozyten, der neutrophilen Granulozyten, der Thrombozyten und des Plasmaproteins. Die Gewichtszunahme ist in der unbehandelten Gruppe größer gewesen, begründet durch den Mehrbedarf an Protein und Kalorien bei gesteigerter Erythropoese. Die Transfusionsrate in den ersten zwei Lebenswochen konnte nicht gesenkt werden, obwohl mit der Hormonsubstitution nach der Randomisierung am 3. – 5. Lebenstag begonnen worden ist. Auch stellte sich die Therapie mit Erythropoietin als nicht kostengünstiger dar. Männliche Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht ≥ 1200 g und einem Hämatokrit ≥ 48 % bei Geburt profitierten am meisten von der Erythropoietintherapie. Im Gegensatz dazu kommt Ohls et al. in einer Studie aus dem Jahr 1997 zu der Erkenntnis, daß es gerade jene Frühgeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht und Gestationsalter sind, die von einer Erythropoietintherapie profitieren. In dieser Studie wurde der Anstieg des Serumerythropoietins nach iatrogenen Blutverlusten bei Erwachsenen und Frühgeborenen untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß ein adäquater Anstieg des Serumerythropoietins auch nach dem Verlust größerer Mengen Blutes für die verschiedenen Laboruntersuchungen bei den Frühgeborenen im Gegensatz zu den Erwachsenen der Kontrollgruppe ausblieb.⁴³ Die Serumerythropoietinkonzentration lag bei den Frühgeborenen (Geburtsgewicht: 1057 ± 167 g) bei $68,9 (\pm 36,2)$ mU/ml nach einem Blutverlust von 5 ml/kg, bei $17,4 (\pm 8,9)$ mU/ml nach 10 ml/kg und bei $4,8 (\pm 2,6)$ mU/ml nach 15 ml/kg Blutverlust. Der genaue Mechanismus, der dieser fehlenden Autoregulation zugrunde liegt, ist derzeit noch nicht bekannt und bedarf weiterer Studien.

Die Verträglichkeit einer Erythropoietintherapie wird in den meisten Studien als gut geschildert. Über schwere Nebenwirkungen, welche häufiger aufgetreten sind, gibt es keine Berichte. Eine nach Erythropoietingabe bei Erwachsenen beobachtete Hypertension, aufgrund von deutlich erhöhten Endothelin-1- (ET-1) -Werten, konnte zumindest in der ersten Behandlungswoche bei Frühgeborenen nicht nachgewiesen werden.⁸ Die Autoren berichten über keinerlei Korrelation zwischen der

Erythropoietinkonzentration, der ET-1-Konzentration und dem gemessenen Blutdruck. Ob unter einer längerfristigen Erythropoietin-substitution mit Nebenwirkungen gerechnet werden muß, bleibt derzeit noch ungeklärt.

II. Material und Methoden

2.1. Kollektiv

Insgesamt kamen 168 Frühgeborenen, die in der Kinderklinik der Universität Hamburg aufgenommen worden sind, für die Studie in Betracht und sind in Folge dessen erfaßt worden. Das Gestationsalter betrug im Mittel 30,93 Wochen (Min.: 25; Max.: 34; Median 31,0 vollendete Schwangerschaftswochen). Die Verteilung im einzelnen verdeutlicht Tabelle 3:

Gestationsalter [Wo]	Häufigkeit	Prozent
25	1	0,6
26	3	1,8
27	7	4,2
28	12	7,1
29	16	9,5
30	18	10,7
31	32	19,0
32	46	27,4
33	22	13,1
34	11	6,5
Gesamt:	168	100

Tabelle 3: Verteilung der Frühgeborenen nach Gestationswochen bei Geburt

- Gesamtgruppe (N=168) -

In der Regel wurden die Frühgeborenen nach der Geburt auf der Intensivstation der Universitätskinderklinik Hamburg aufgenommen und im Verlauf der Studie auf die Neugeborenenstation verlegt.

Voraussetzung für die Substitution mit dem von der Firma Heyl stammenden Medikament B₁₂-Fol-Vicotrat war ein Hämoglobinwert ≤ 9 g/dl. Die Verabreichung des Medikaments erfolgte ausschließlich bei Frühgeborenen, welche bereits auf die Neugeborenenstation verlegt worden sind und bei denen somit eine intensivmedizinische Behandlung mit potentiell

erhöhter Rate an Blutentnahmen abgeschlossen war. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß das Medikament von allen Kindern gut vertragen worden ist und das sich keinerlei Nebenwirkungen feststellen ließen.

Als Kontrollgruppe fungierte eine retrospektiv erfasste Gruppe von Frühgeborenen, welche vor Studienbeginn bei den entsprechenden Voraussetzungen nicht mit Vitamin B₁₂ und Folsäure behandelt worden sind und die mittels Paarung in Bezug auf Gestationsalter, Geburtsgewicht und bereits erhaltener Transfusionen möglichst optimal der Studiengruppe entsprach. Der Bildung der beiden Gruppen lagen folgende Kriterien zugrunde:

- Geburtsgewicht: ± 300 g
- Gestationsalter: ± 2 Wochen

Weiterhin sollte der Hämoglobinwert bei Verlegung der Kinder von der Intensivstation bzw. Aufnahme auf der Neugeborenenstation möglichst vergleichbar sein. Für die Kontrollgruppe galten die gleichen Inklusions- und Exklusionskriterien wie für die Studiengruppe. Die größere Anzahl von Frühgeborenen des Kontrollkollektivs erklärt sich aus der Tatsache, daß bei Geburt mehr Kinder die oben genannten Kriterien erfüllten.

Primär ausgeschlossen worden sind Frühgeborene mit Immunhämolysen (Rhesus- oder ABO- u.ä. Erythroblastosen). Ebenso führten die Diagnosen kongenitale hämolytische Anämie und parainfektiose Anämie, wenn die Hämolyse unmittelbar zur Studienaufnahme bzw. zur Transfusionsindikation Anlass gab, primär zum Ausschluß. Sekundär ausgeschlossen worden sind diejenigen, die eine hohe Anzahl an Transfusionen (> 2) auf der einen oder anderen Station erhalten haben, bevor die Verabreichung des Medikaments begonnen hat (N = 30). Weiterhin ausgeschlossen wurden jene, die zu keinem Zeitpunkt ihrer Hospitalisation gemäß der oben genannten Definition anämisch waren (N = 33). Die Therapiedauer in der Gruppe der Substituierten mußte mindestens 14 Tage andauern, was zum Ausschluß von weiteren 30 Frühgeborenen führte.

2.2. Durchführung

- Jedes Frühgeborene erhielt, sofern die intensivmedizinische Behandlung abgeschlossen war, bei einem Hämoglobinwert von ≤ 9 g/dl B₁₂-Fol-Vicotrat. Eine Tablette des angegebenen Präparates enthält 5 µg Cyanocobalamin und 350 µg Folsäure. Täglich sind 75 % einer Tablette oral appliziert worden, was einer Menge von 3,75 µg Cyanocobalamin und 262 µg Folsäure entspricht. Die Dosierung ist bei Frühgeborenen mit einem Gewicht < 1250g auf 50 % einer Tablette reduziert worden. Dieses ist für die Zeit von jeweils einer Woche bei zwei Kindern der Fall gewesen.
- Die Eisensubstitution ab der 5. Lebenswoche erfolgte nach folgenden Kriterien:
Frühgeborene < 1000 g erhielten 1 Tropfen Ferro 66^R pro Tag oral

Frühgeborene 1000 g - 2000g erhielten 2 Tropfen Ferro 66^R pro Tag oral

Frühgeborene > 2000 g erhielten 3 Tropfen Ferro 66^R pro Tag oral

Ein Tropfen des verwendeten Präparates enthielt rechnerisch 1,91 mg Fe⁺⁺. Nach einer Transfusion wurde die Substitution für 4 Wochen unterbrochen.

Eine Bluttransfusion erfolgte, sofern der venöse Hämoglobinwert 7 g/dl unterschritt, es sei denn die klinische Situation machte eine frühere Intervention notwendig. Das Auftreten von Apnoen, Bradykardien, zunehmende Schläfrigkeit und Trinkschwäche werden in der Regel als Symptome einer Anämie gedeutet. Traten solche Symptome bei einem anämischen Frühgeborenen verstärkt auf oder litt das Kind an einer schweren bronchopulmonalen Dysplasie (BPD), so bestand die Möglichkeit einer Transfusion bereits bei einem venösen Hämoglobinwert von < 8,5 g/dl. In

diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß einige Autoren durchaus Zweifel an der Korrelation dieser klassischen Symptome und der Anämie beim Frühgeborenen äußern.^{23,65} In neueren Studien ist die Messung der Sauerstoffversorgung des Gewebes mittels Infrarotspektroskopie als Kriterium für eine Transfusion genannt.⁶⁸ Die Langzeitergebnisse der Messung der “peripheral fractional oxygen extraktion“ (FOE) bleiben jedoch noch abzuwarten und sind derzeit Gegenstand weiterführender Untersuchungen.

2.3. Erhebungen

Alle im folgenden aufgeführten Erhebungen erfolgten vom Tage der Geburt bis zum Entlassungstag und stammen ausschließlich aus dem Universitätsklinikum Hamburg.

- **Klinik :**

- komplette Anamnese des Kindes
- anamnestiche Angaben zur Mutter bei Vorbelastungen oder Geburtskomplikationen
- Dokumentation des klinischen Verlaufs, mit Angaben zu durchgeführten Operationen oder schwerwiegenden Erkrankungen
- genaue Dokumentation des Gewichtverlaufs

- **Labor :**

in unterschiedlichen Zeitabständen, je nach klinischer Notwendigkeit, sind protokolliert worden die Werte für:

- Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit, mittlere korpuskuläre Volumen (MCV), mittlerer zellulärer Hämoglobingehalt (MCH) des einzelnen Erythrozyten
- bei einem venösen Hämoglobin < 9 g/dl sind wöchentlich zusätzlich Retikulozytenausstriche angefertigt worden
- genaue Angaben über Art, Menge und Zeitpunkt jeder Transfusion

- **Ernährung :**

Angaben über die Art der Nahrung und eventuelle Änderungen im Verlauf der Hospitalisation.

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die verwendeten Milchen. Die Angaben beziehen sich auf je 100 ml:

Name der Nahrung	Zusatzbezeichnung	Brennwert [kJ]	Eisen [mg]	Vitamin B12 [µg]	Folsäure [µg]
Muttermilch	-	280	0,6	0,03	4,3
BEBA	Frühgeborenenernahrung	334	1,2	0,24	48,0
BEBA	Start H.A.	280	0,4	0,20	6,0
Alfaré	Säuglingsnahrung	280	1,0	0,13	6,0
Aponti Pre	Säuglingsnahrung	297	0,85	0,22	6,4
Pre Aptamil	Säuglingsnahrung	280	0,7	0,20	10,0

Tabelle 4. Übersicht über die Inhalte der verwendeten Nahrungen

- **B₁₂-Fol-Vicotrat- und Eisensubstitution :**

Angaben über den Beginn der Substitution und eventuelle Änderungen im Verlauf der Therapie.

2.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels dem Base System Version 6.0 des Statistikprogramms SPSS für Windows™. Der Test bezüglich der Unabhängigkeit der Variablen der Gruppen untereinander ist mit einer Oneway-Analysis of variance (ANOVA) sowie einem T-test for independent samples durchgeführt worden. Weiter zur Anwendung kamen der Levene's Test for Equality of Variances. Statistische Signifikanz ist definiert worden bei einem p-Wert im 'two-tailed Test' kleiner als 0,05.

Zur besseren Verständlichkeit der in dieser Arbeit häufig verwendeten Graphiken ist zunächst eine Abbildung zur Interpretation der eines Boxplots vorangestellt.

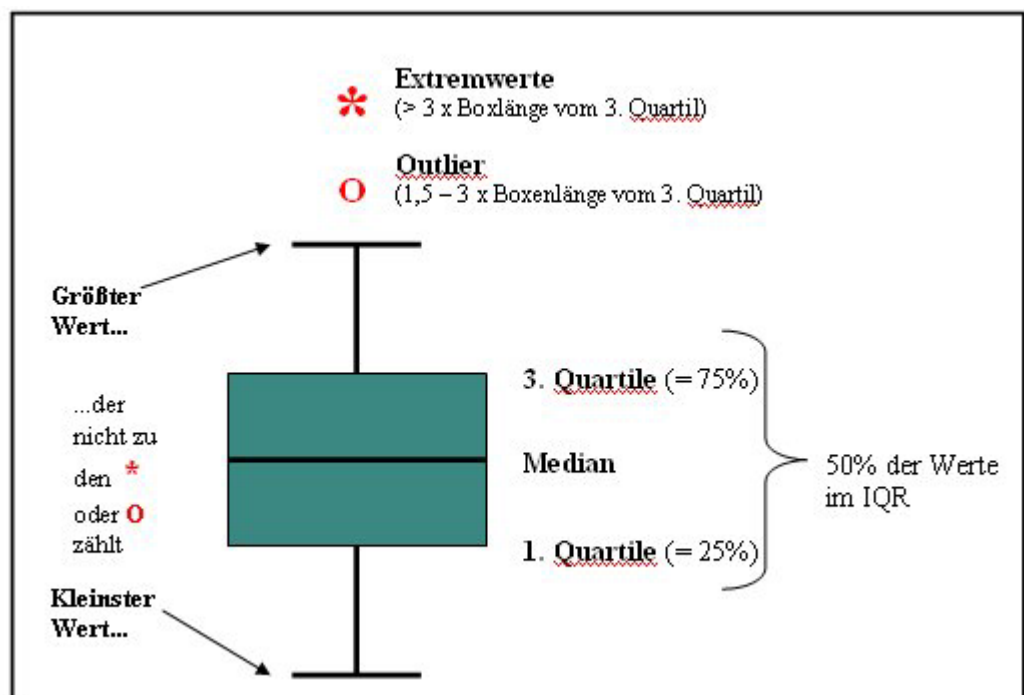


Abbildung 1: Interpretation eines Boxplots

III. Ergebnisse

3.1. Eingangsverhältnisse im Vergleich

Die Eingangsverhältnisse der Studien- und der Kontrollgruppe sind in den nachstehenden Tabellen 5 und 6 dargestellt :

Keine B12-Fol-Substitution :	N = 42			
	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.
Hämoglobin bei Geburt [g/dl]:	15,62	2,65	9,8	21,6
Erythrozyten bei Geburt [Mill/ μ l]:	4,2	0,7	3,04	6,12
Hämatokrit bei Geburt [%]:	46,26	7,58	30,0	63,0
MCV bei Geburt* [μ m ³):	109,84	7,65	94,8	132,6
MCH bei Geburt* [pg]:	37,17	2,77	32,3	45,8
Aufenthaltslänge [d]:	52,36	15,92	31	104
Geburtsgewicht [g]:	1558,57	355,13	860	2100

Tabelle 5: Eingangsverhältnisse der Gruppe "keine B₁₂-Fol Substitution"

* N = 40

B12-Fol-Substitution :	N = 33			
	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.
Hämoglobin bei Geburt [g/dl]:	16,68	2,0	11,9	20,8
Erythrozyten bei Geburt [Mill/ μ l]	4,37	0,57	3,29	5,9
Hämatokrit bei Geburt [%]:	48,73	6,18	37,0	61,0
MCV bei Geburt* [μ m ³):	111,69	5,73	103	125
MCH bei Geburt* [pg]:	38,18	2,07	34,3	42,1
Aufenthaltslänge [d]:	67,79	12,9	42	94
Geburtsgewicht [g]:	1202,58	244,6	850	1765
B12-Fol-Substitution [d]:	24,4	9,5	14	58

Tabelle 6: Eingangsverhältnisse der Gruppe "B₁₂-Fol-Substitution"

* N = 31

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die Aufteilung der Frühgeborenen nach vollendeten Schwangerschaftswochen noch einmal in graphischer Form :

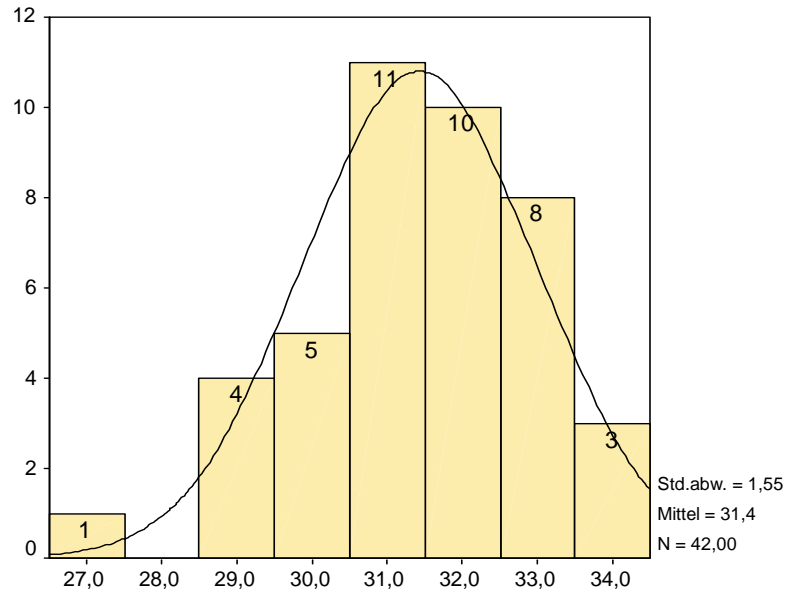


Abbildung 2: Anzahl der FG nach Gestationswochen "keine B₁₂-Fol-Substitution"

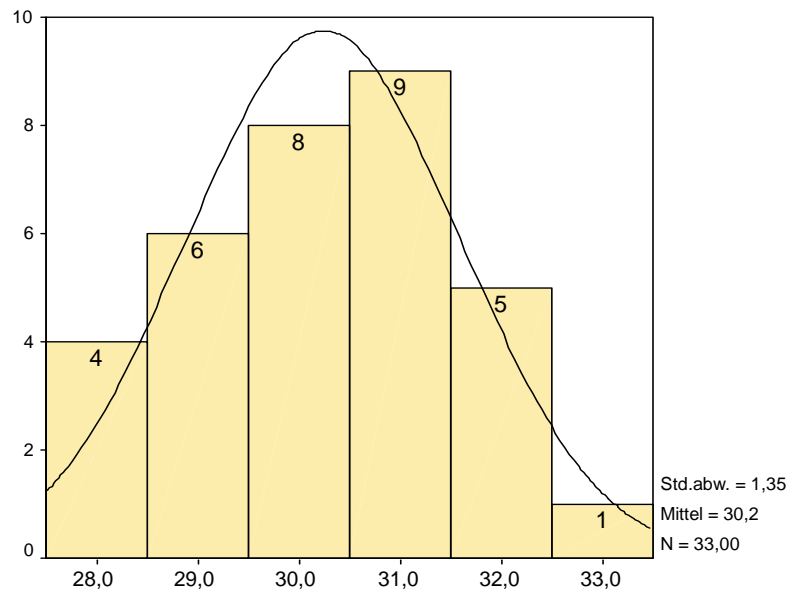


Abbildung 3: Anzahl der FG nach Gestationswochen "B₁₂-Fol-Substitution"

Während in der Gruppe “keine B₁₂-Fol-Substitution“ 69 % der Frühgeborenen in der 31. – 33. Schwangerschaftswoche geboren worden sind, so haben in der substituierten Gruppe 70 % der Frühgeborenen nur die 29. – 31. Schwangerschaftswoche vollendet. Die Frühgeborenen der Studiengruppe sind durchschnittlich 1,2 Wochen früher geboren (30,2 vs. 31,4 Gestationswoche).

Weiterhin sind die Frühgeborenen der Studiengruppe durchschnittlich 15,4 Tage länger hospitalisiert als die Kinder der Kontrollgruppe (67,8 vs. 52,4 d), wie in der Abbildung 4 dargestellt.

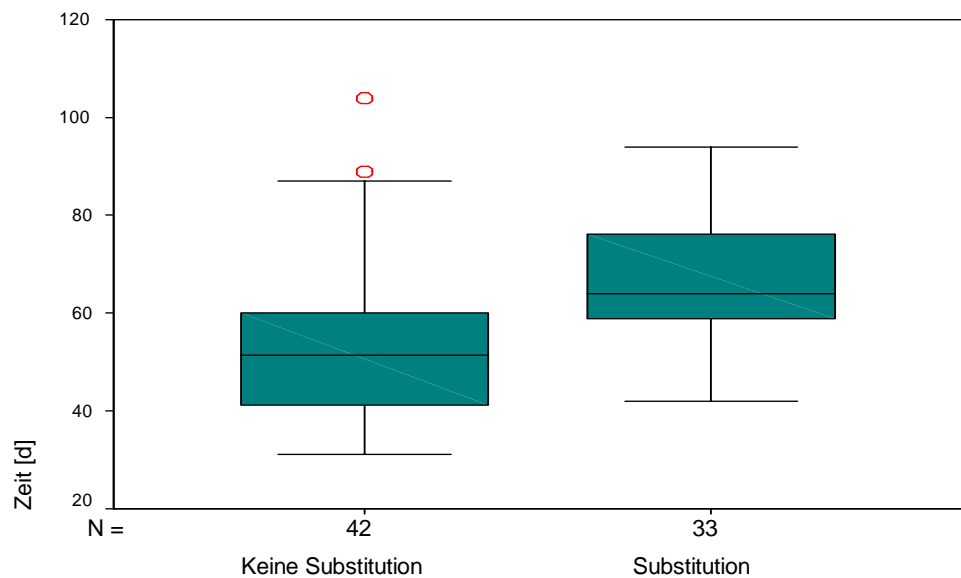


Abbildung 4: Aufenthaltsdauer der Gruppen im Vergleich

Auf die bei Geburt bestehenden Unterschiede des Gewichtes (1202,6 vs. 1558,6 g) und des durchschnittlichen Hämoglobinwertes (16,68 vs. 15,62 g/dl) beider Gruppen soll später detailliert eingegangen werden. Zunächst einmal die graphische Darstellung des Vergleiches der Geburtsgewichte und Hämoglobinwerte bei Geburt in den Abbildungen 5 und 6.

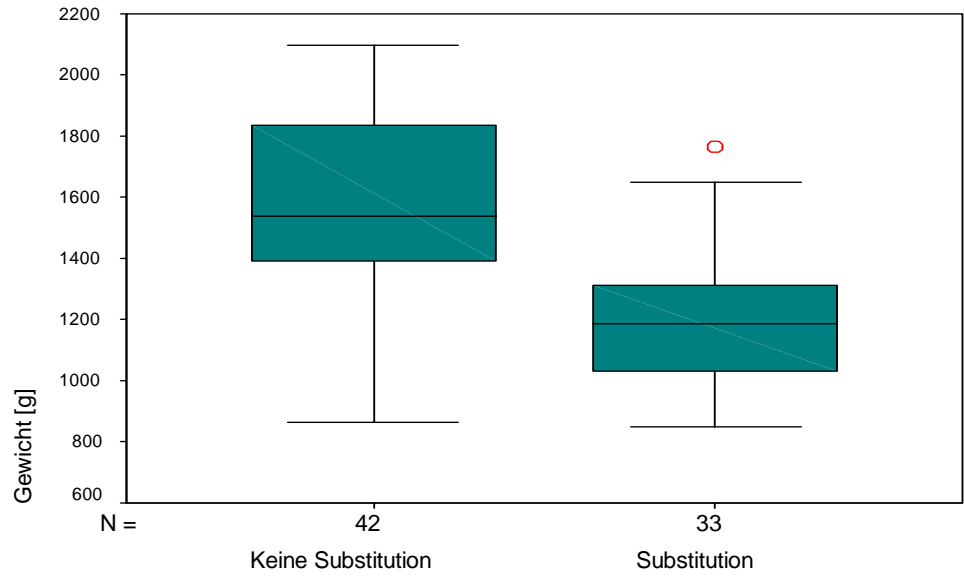


Abbildung 5: Geburtsgewichte der Gruppen im Vergleich

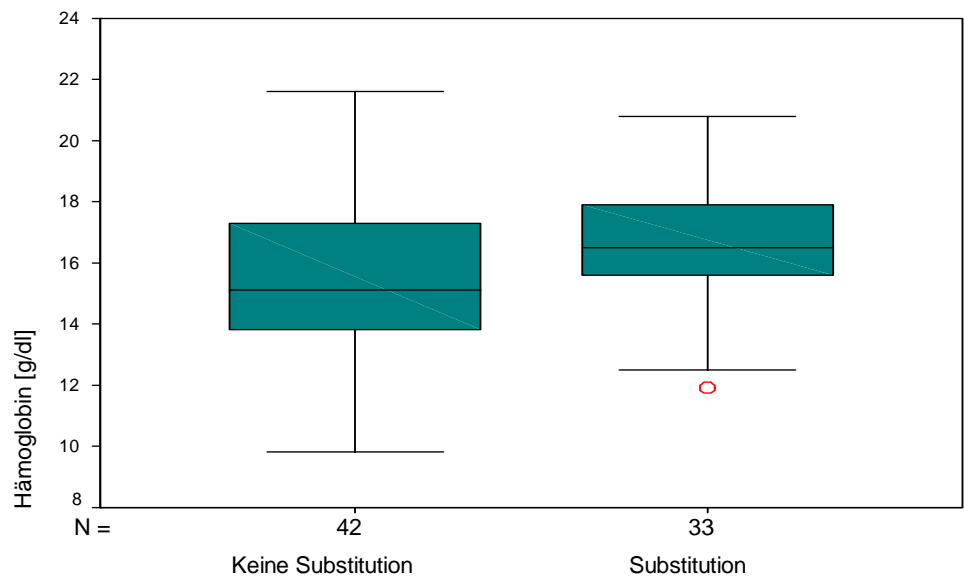


Abbildung 6: Hämoglobin der Gruppen bei Geburt

Die Anzahl an Erythrozyten bei Geburt wies vergleichbare Werte auf (4,37 vs. 4,20 Mill/ μ l), wohingegen der Hämatokrit in der Studiengruppe etwas höher war (48,73 vs. 46,26 %), wie nachfolgend in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

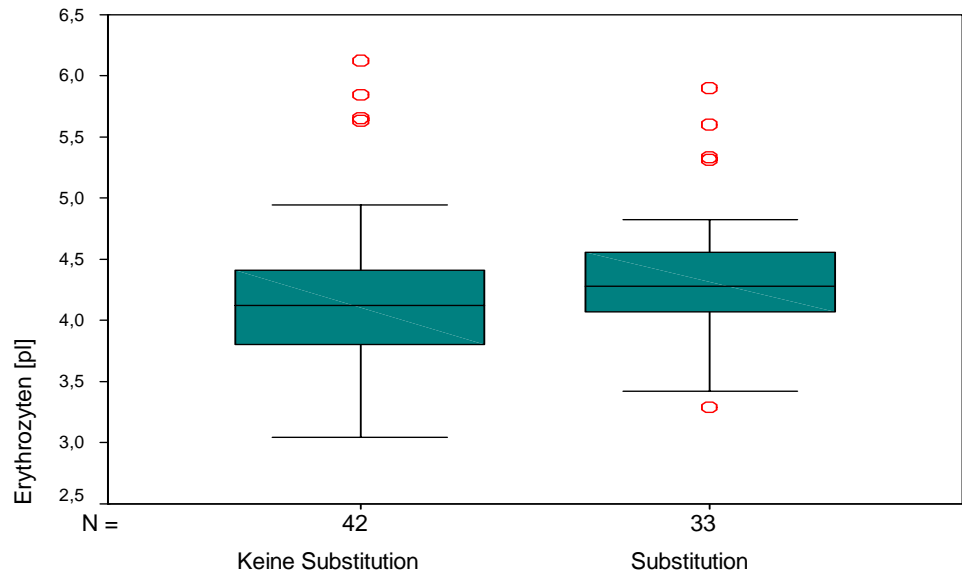


Abbildung 7: Erythrozytenzahl der Gruppen bei Geburt

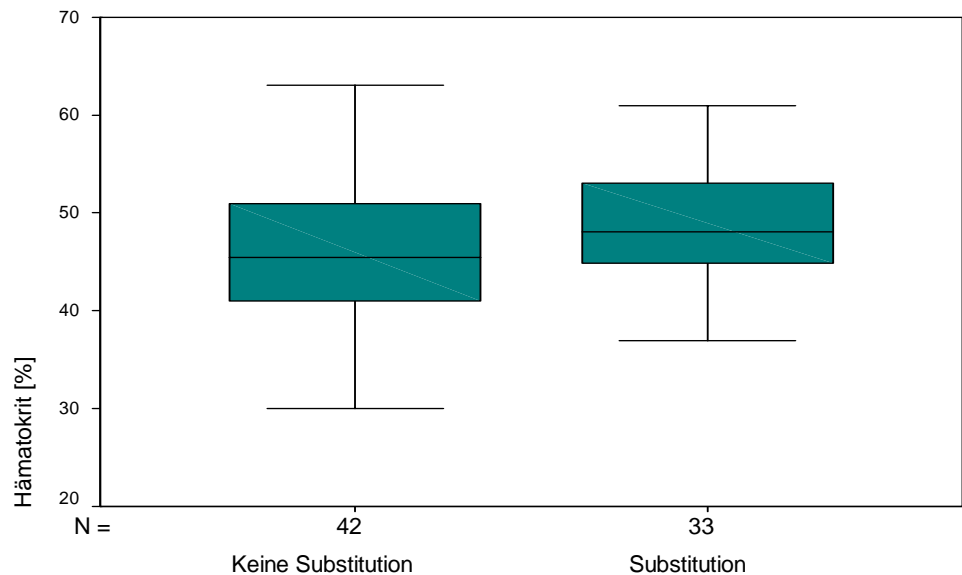


Abbildung 8: Hämatokrit der Gruppen bei Geburt

Bei den MCV- und MCH-Werten ist es leider bei 2 Kindern der Studien- und der Kontrollgruppe nicht möglich gewesen Ausgangsbefunde zu erheben. Durchschnittlich lagen sowohl die MCV-Werte (111,69 vs. 109,84 μm^3) als auch die MCH-Werte (38,18 vs. 37,17 pg) der Studiengruppe etwas höher (siehe Abbildung 9 und 10).

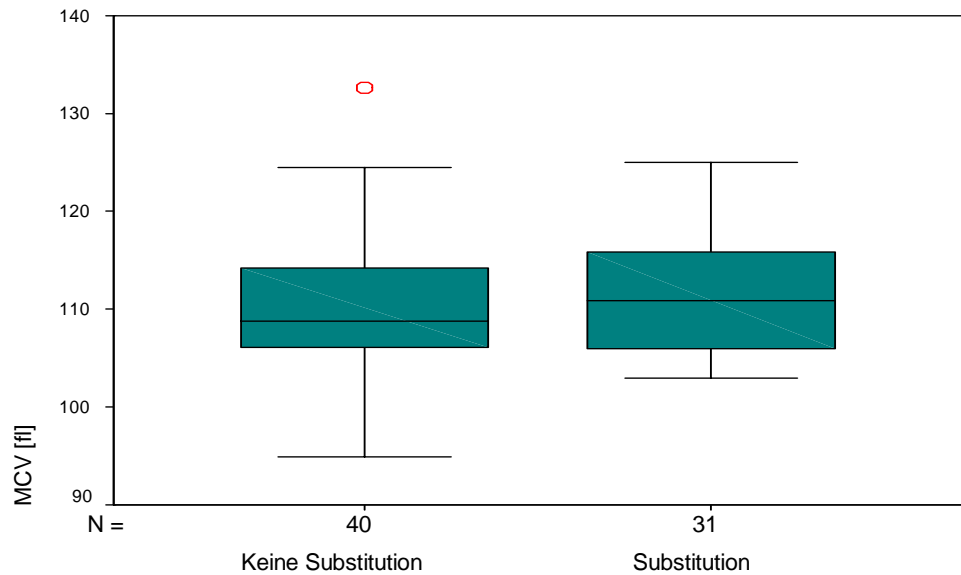


Abbildung 9: MCV der Gruppen bei Geburt

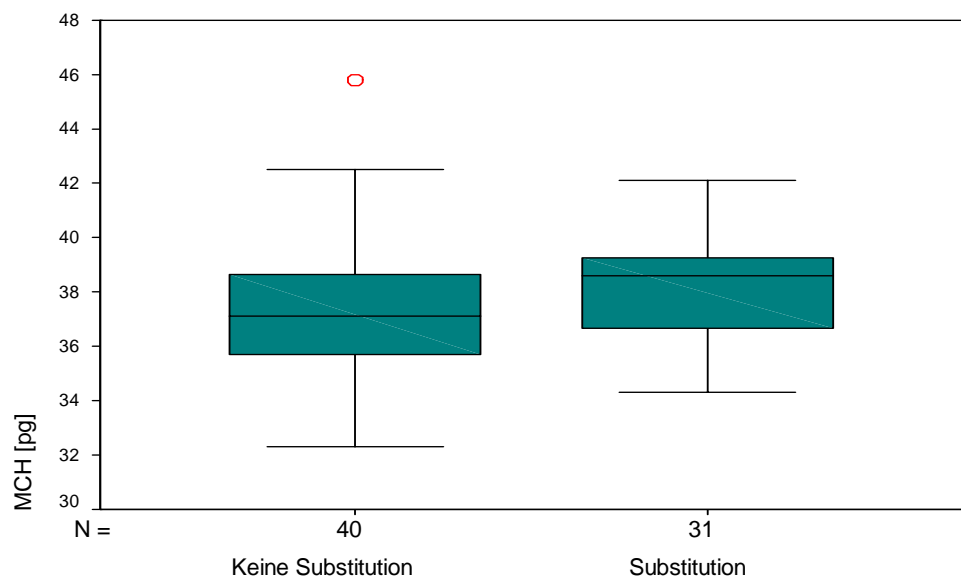


Abbildung 10: MCH der Gruppen bei Geburt

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Betrachtung beider Gruppen zum Zeitpunkt der Geburt, Unterschiede im Geburtsgewicht, dem Hämoglobinwert und dem Gestationsalter deutlich macht. Das durchschnittliche Geburtsgewicht ist in der mit Vitamin B₁₂ und Folsäure substituierten Gruppe um ca. 360 g kleiner als in der nicht substituierten Gruppe (1202,58 vs. 1558,57 g), was im Verlauf der Studie ein schnelleres Wachstum vermuten lassen könnte. Daher wird zu untersuchen sein, ob die unterschiedliche Zunahme an Gewicht und damit gleichzeitig an Blutvolumen, die Studiengruppe schneller anämisch werden läßt oder ob die Gabe von Vitamin B₁₂ und Folsäure einen schnellen Abfall des Hämoglobins entgegenwirken kann. Die durchschnittlichen Hämoglobinwerte sind in der nicht substituierten Gruppe bei Geburt um 1,06 g/dl niedriger als in der Vergleichsgruppe (mean [g/dl]: 15,62 vs. 16,68). Das niedrigere durchschnittliche Geburtsgewicht der Frühgeborenen der substituierten Gruppe, erklärt auch die um durchschnittlich 15 Tage längere Verweildauer dieser Kinder im Krankenhaus.

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht der schon bei Geburt vorhandenen Komplikationen und solche, welche sich erst im Laufe des Aufenthaltes im Krankenhaus eingestellt haben :

Angeborene und erworbene Komplikationen						
	Keine B12-Fol-Subst. (N = 42)			B12-Fol-Substitution (N = 33)		
	Wert	N	[%]	Wert	N	[%]
Amnioninfektionssyndrom	0	22	52,4	0	13	39,4
	1	20	47,6	1	20	60,6
Atemnotsyndrom	0	19	45,2	0	18	54,5
	1	23	54,8	1	15	45,5
Intrauterine Dystrophie	0	35	83,3	0	25	75,8
	1	7	16,7	1	8	24,2
Mehrlingsgeburt	1	22	52,4	1	19	57,6
	2	16	38,1	2	7	21,2
	3	4	9,5	3	7	21,2
Periventrikuläre Blutung	0	41	97,6	0	32	97,0
	1	1	2,4	1	1	3,0
Kardiovaskuläre Komplikationen	0	37	88,1	0	30	90,9
	1	3	7,1	1	2	6,1
	2	1	2,4	2	0	0
	3	1	2,4	3	0	0
	4	0	0	4	1	3,0
Vorbelastungen	0	40	95,2	0	32	97,0
	1	2	4,8	1	0	0
	2	0	0	2	1	3,0
Icterus prolongatus	0	36	85,7	0	24	72,7
	1	6	14,3	1	9	27,3
Sepsis	0	40	95,2	0	30	90,9
	1	2	4,8	1	3	9,1

Tabelle 7: Angeborene und erworbene Komplikationen der Gruppen im Vergleich

Die Legende zu der oben aufgeführten Tabelle 7 sowie wichtige Definitionen sind detailliert auf der nächsten Seite dargestellt.

Legende zu Tabelle 7	
Mehrlingsgeburt	Amnioninfektionssyndrom
1 = Keine Mehrlingsgeburt	Atemnotsyndrom
2 = Zwillingsgeburt	Intrauterine Dystrophie
3 = Drillingsgeburt	Periventrikuläre Blutung*
Kardiovaskuläre Komplikationen	Icterus prolongatus**
1 = PDA	Sepsis
2 = VSD	0 = Nicht vorhanden
3 = ASD	1 = Vorhanden
4 = Pulmonalstenose	
Vorbelastungen	
1 = HIV-Infektion der Mutter	
2 = Nikotinabusus der Mutter	

Für die oben genannten Krankheitsbilder gelten folgende Definitionen:

* Gradeinteilung nach sonographischen Kriterien:

- I. Subependymale Blutung
- II. Einbruch in den Ventrikel
- III. Tamponade eines Ventrikelhorns
- IV. Ausgedehnte intraparenchymale Blutung

** Über den 10. Lebenstag hinaus andauernder Ikterus.

3.2. Ergebnisse am Studienende

Am Ende der Studie stellten sich, wie aus Tabelle 8 und 9 sowie graphisch in den Abbildungen 11 - 21 dargestellt, folgende Ergebnisse ein:

Keine B12-Fol-Substitution :		N = 42				
		N	Mean	Std. Dev.	Min.	Max.
Entlassungsgewicht	[g]:	41	2595,12	496,02	1770	4650
Hämoglobin bei Entlassung	[g/dl]:	42	8,76	1,05	7,1	13,1
Hämoglobinmittelwert	[g/dl]:	42	11,18	1,08	9,3	14,0
Erythrozyten bei Entlassung	[Mill/ μ l]:	42	2,93	0,39	2,41	4,21
Hämatokrit bei Entlassung	[%]:	42	26,37	3,40	21,3	39,4
MCV bei Entlassung	[μ m ³]:	42	90,45	6,03	77,2	103,2
MCH bei Entlassung	[pg]:	42	30,20	2,32	25,9	35,5
Retikulozyten bei Entlassung	[%o]:	36	43,86	25,50	10,0	112,0
Hb-Änderung / Tag*	[g/dl]:	42	-0,15	0,10	-0,3	-0,65
Gew-Änderung / Tag**	[g]:	41	18,54	5,26	8,19	34,37
Gew-Änderung / Tag***	[%]:	41	1,25	0,48	0,47	2,48

Tabelle 8: Übersichtstabelle "keine B₁₂-Fol-Substitution" bei Entlassung

* Änderung des Hämoglobinmittelwertes der Gruppe pro Tag

** Änderung des Gewichtes der Gruppe im Mittel pro Tag

*** Gewichtsänderung im Mittel bezogen auf das Geburtsgewicht in Prozent pro Tag

B12-Fol-Substitution :		N = 33			
		Mean	Std. Dev.	Min.	Max.
Entlassungsgewicht	[g]:	2512,42	304,03	1880	3190
Hämoglobin bei Entlassung	[g/dl]:	8,36	0,90	6,7	10,7
Hämoglobinmittelwert	[g/dl]:	10,38	0,67	8,9	11,6
Erythrozyten bei Entlassung	[Mill/ μ l]:	2,90	0,37	2,34	3,88
Hämatokrit bei Entlassung	[%]:	24,37	4,71	3,0	32,8
MCV bei Entlassung	[μ m ³]:	86,62	3,59	79,0	92,8
MCH bei Entlassung	[pg]:	29,12	1,50	26,3	32,9
Retikulozyten bei Entlassung	[%o]:	49,00	27,38	12,0	141,0
Hb-Änderung / Tag*	[g/dl]:	-0,13	0,04	-0,06	-0,24
Gew-Änderung / Tag**	[g]:	19,41	3,01	15,1	27,19
Gew-Änderung / Tag***	[%]:	1,68	0,43	0,92	3,03

Tabelle 9: Übersichtstabelle "B₁₂-Fol-Substitution" bei Entlassung

* Änderung des Hämoglobinmittelwertes der Gruppe pro Tag

** Änderung des Gewichtes der Gruppe im Mittel pro Tag

*** Gewichtsänderung im Mittel bezogen auf das Geburtsgewicht in Prozent pro Tag

Wie aus den Tabellen 8 und 9 ersichtlich, ist die rechnerisch ermittelte tägliche Gewichtszunahme in der Gruppe der substituierten Kinder im Mittel um 0,84 g (19,41 vs. 18,54 g) größer, wobei der mittlere Hämoglobinabfall pro Tag kleiner ist (-0,13 vs. -0,15 g/dl). Zu beachten ist, dass in der Tabelle 8 nicht alle Werte bei allen Frühgeborenen erhoben werden konnten und so eine Angabe über die Gesamtanzahl in den entsprechenden Spalten erfolgt. In der substituierten Gruppe konnten für alle Frühgeborenen sämtliche Werte ermittelt werden (siehe Tabelle 9).

Der Hämoglobinmittelwert über die Zeit ist in der hier relativ gering standardisierten Form nur wenig aussagekräftig und ist hier nur der Vollständigkeit halber aufgeführt (siehe Abbildung 13).

Die Abbildung 11 veranschaulicht den Vergleich der Entlassungsgewichte der Studien- und Kontrollgruppe nochmals in graphischer Form (2512,42 vs. 2595,12 g).

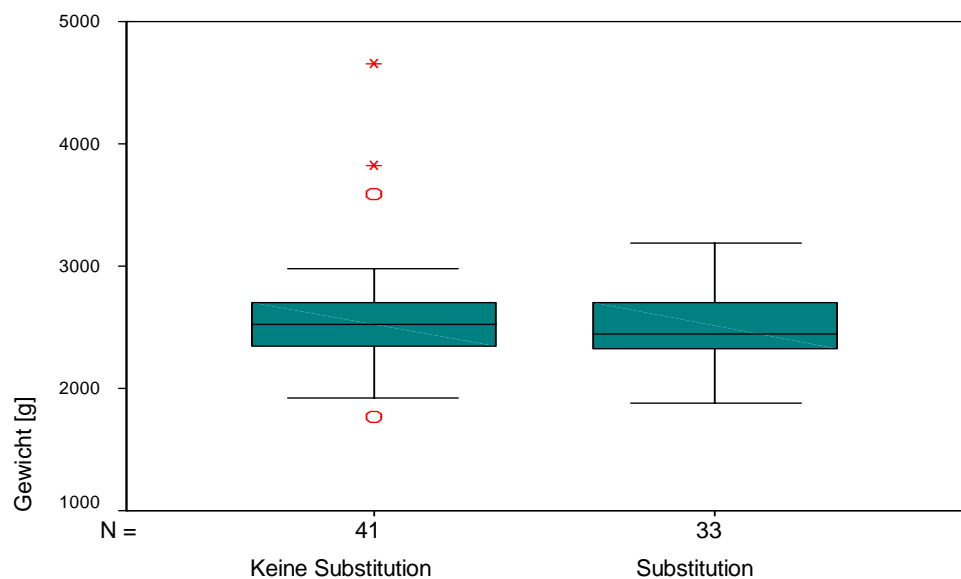


Abbildung 11: Gewichte der Gruppen bei Entlassung

Der durchschnittliche Hämoglobinwert der Frühgeborenen der Studiengruppe ist zum Zeitpunkt der Entlassung geringfügig niedriger (8,36 vs. 8,76 g/dl), wie die Abbildung 12 zeigt.

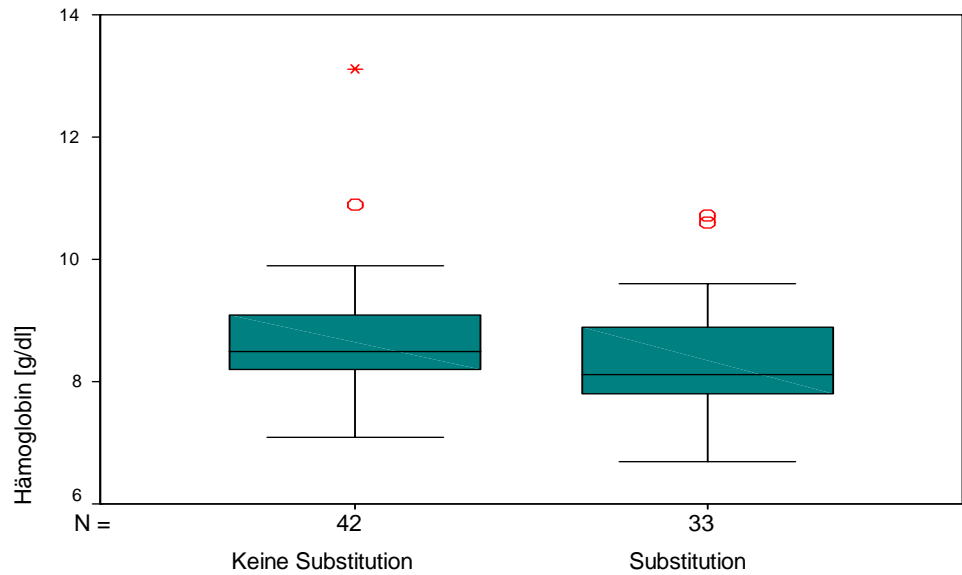


Abbildung 12: Hämoglobin der Gruppen bei Entlassung

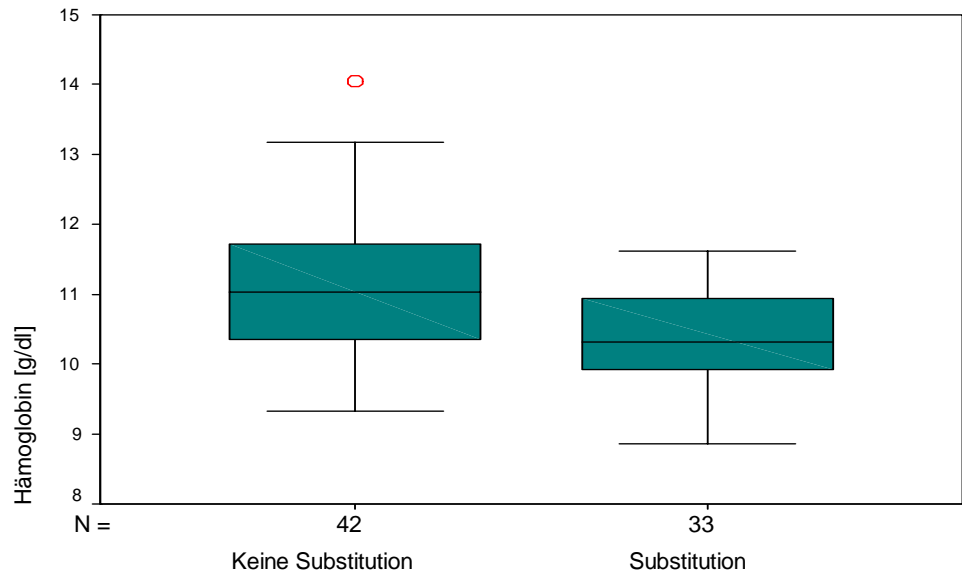


Abbildung 13: Hämoglobinmittelwerte der Gruppen

In den Abbildungen 14 und 15 ist jeweils eine Verlaufskurve des Hämoglobins von der Geburt bis zur Entlassung dargestellt. Die Abbildung 14 zeigt den Verlauf für die Gesamtanzahl der Frühgeborenen, wohingegen die Abbildung 15 sowohl die substituierte Gruppe als auch die Vergleichsgruppe in zwei Untergruppen einteilt.

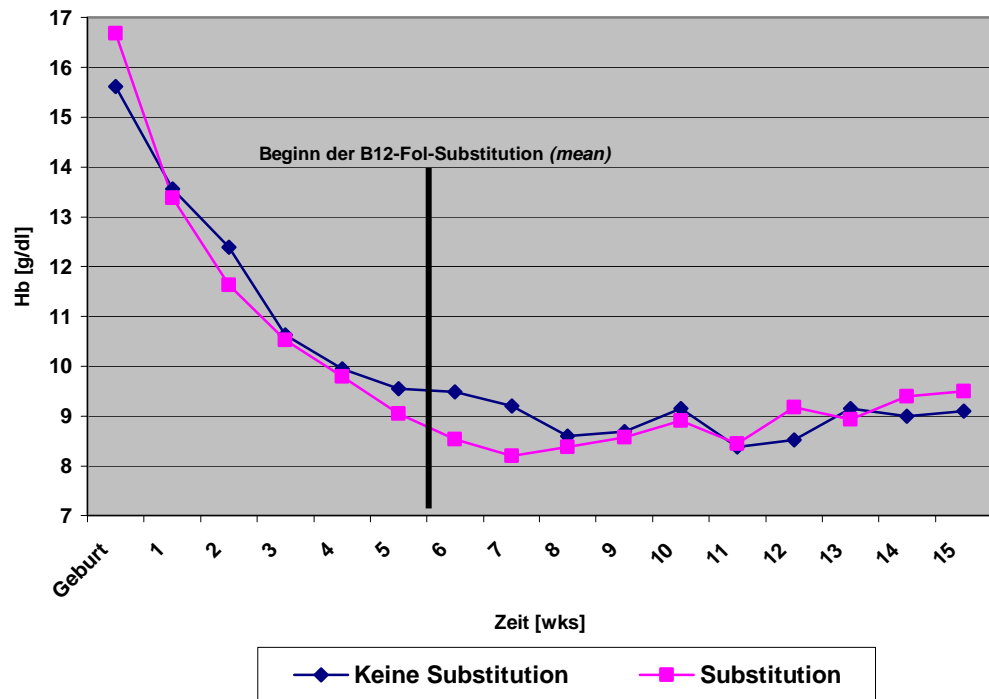


Abbildung 14: Verlauf des Hämoglobins von Geburt bis zur Entlassung

Die Trennung der Gruppe in der Abbildung 15 bezieht sich auf das Gestationsalter und erfolgte in der 30. Woche, so dass die erste Gruppe Kinder der 25. bis 29. und die zweite, die der 30. bis 34. Gestationswochen vereinigte. Der durchschnittliche Beginn der B₁₂-Folat-Substitution ist durch eine Linie in der Graphik markiert.

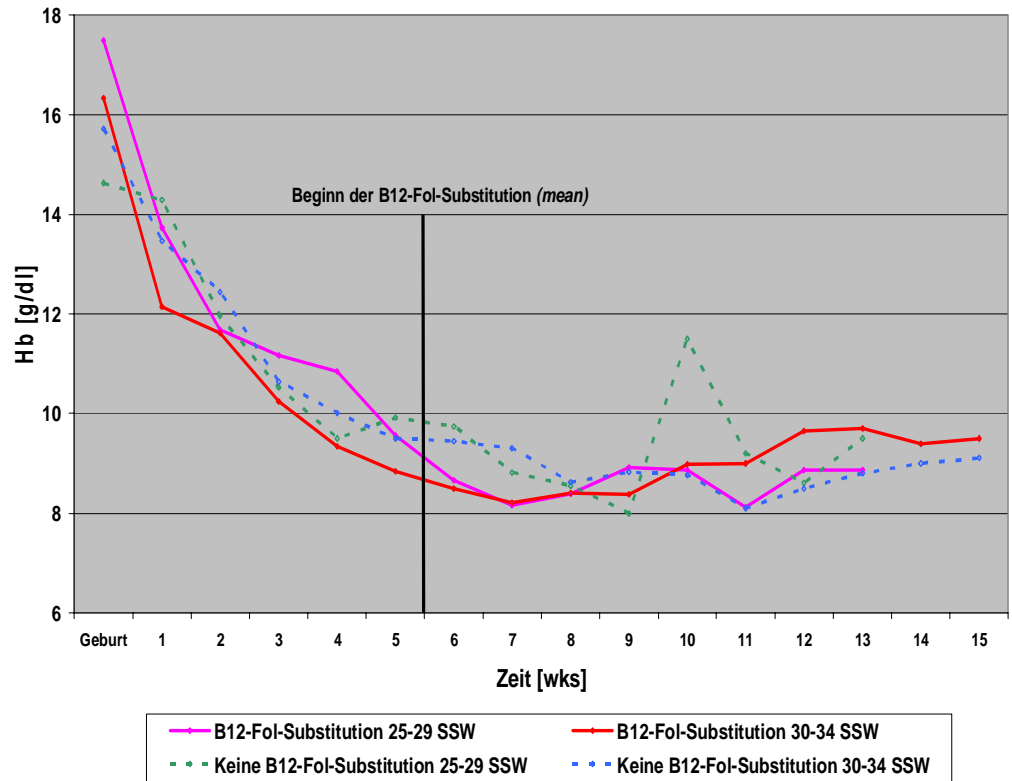


Abbildung 15: Verlauf des Hämoglobins von Geburt bis zur Entlassung (25-29;30-34)

Die Abbildung 16 zeigt die Erythrozytenzahl der beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Entlassung (2,90 vs. 2,93 Mill/ μ l).

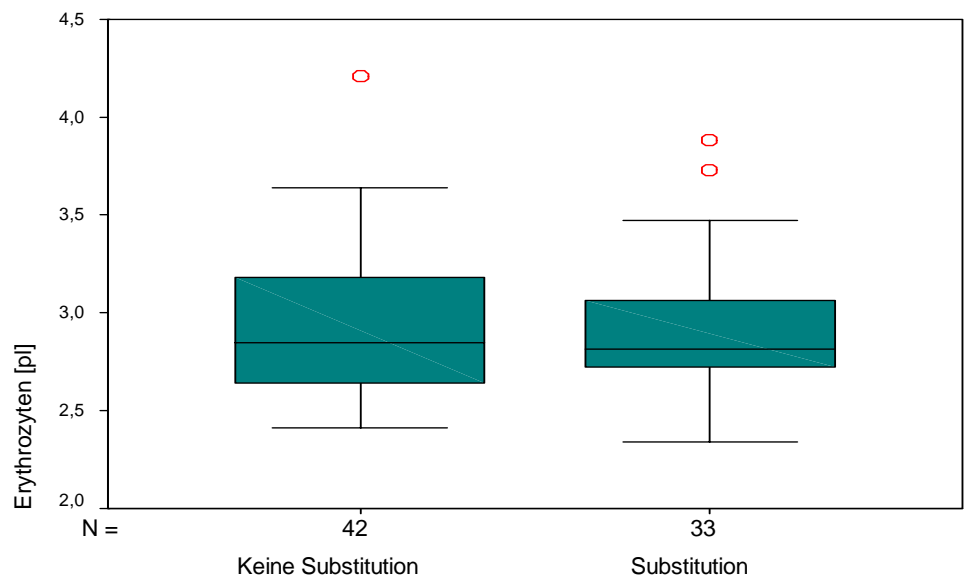


Abbildung 16: Erythrozytenzahl der Gruppen bei Entlassung

In den Abbildungen 17 und 18 sind wiederum zum Zeitpunkt der Entlassung der Hämatokrit (24,37 vs. 26,37 %) sowie das mittlere Volumen der Erythrozyten (MCV: 86,62 vs. 90,45 mm³) dargestellt:

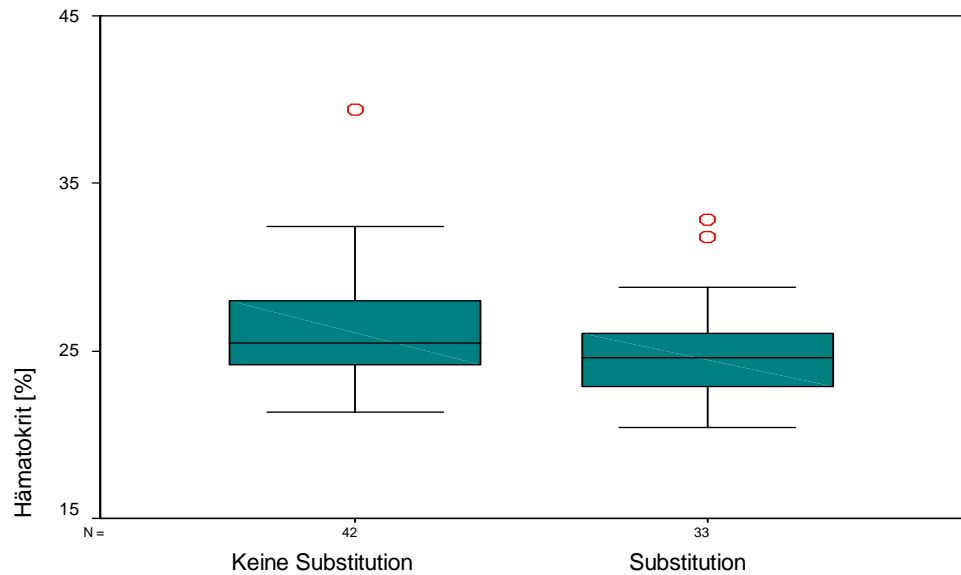


Abbildung 17: Hämatokrit der Gruppen bei Entlassung

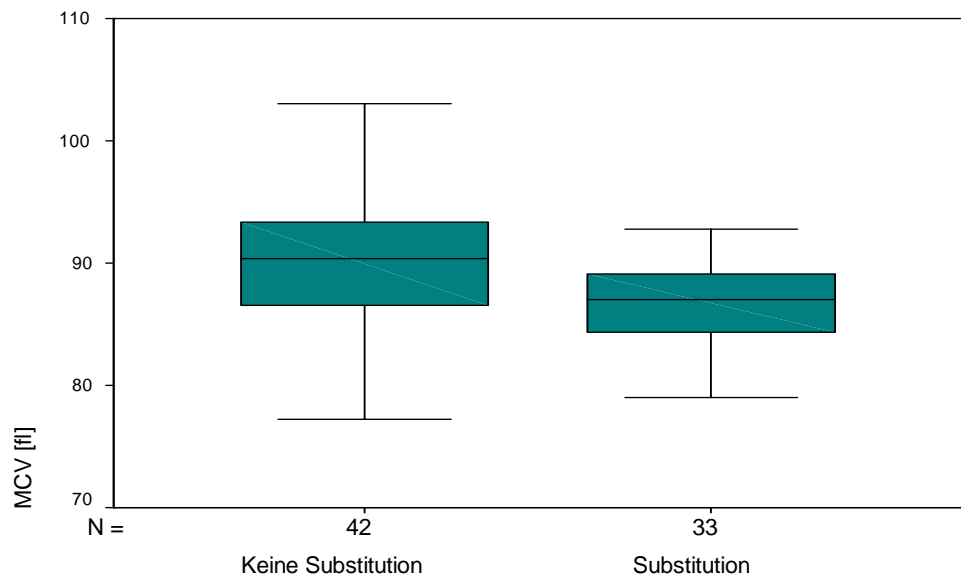


Abbildung 18: MCV der Gruppen bei Entlassung

In den Abbildungen 19 und 20 erfolgt die Darstellung des mittleren korpuskulären Hämoglobingehaltes (MCH: 29,12 vs. 30,20 pg) und die Anzahl der Retikulozyten (49,00 vs. 43,86 ‰) am Studienende. Bei 6 Kindern der Kontrollgruppe konnten keine Retikulozytenzahlen ermittelt werden (siehe Tabelle 8).

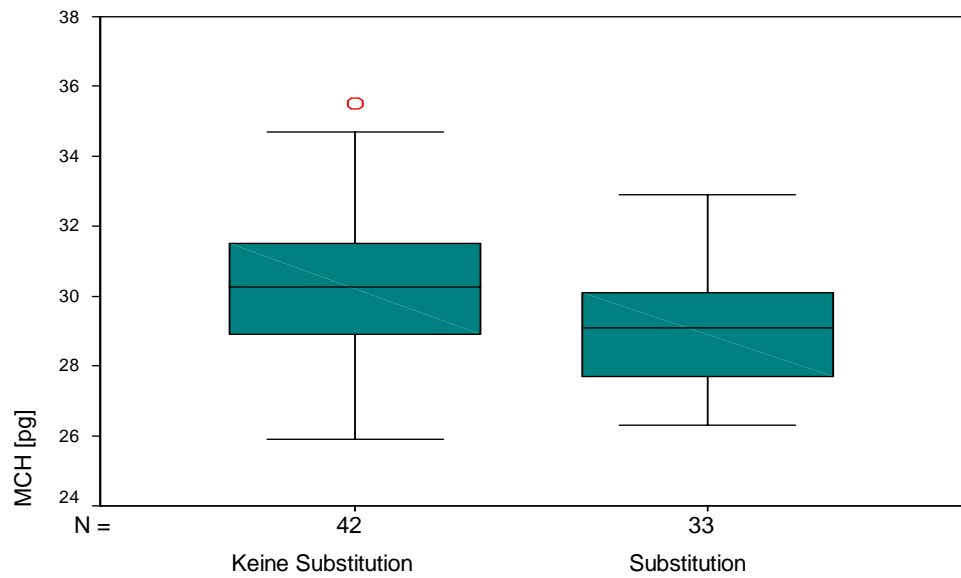


Abbildung 19: MCH der Gruppen bei Entlassung

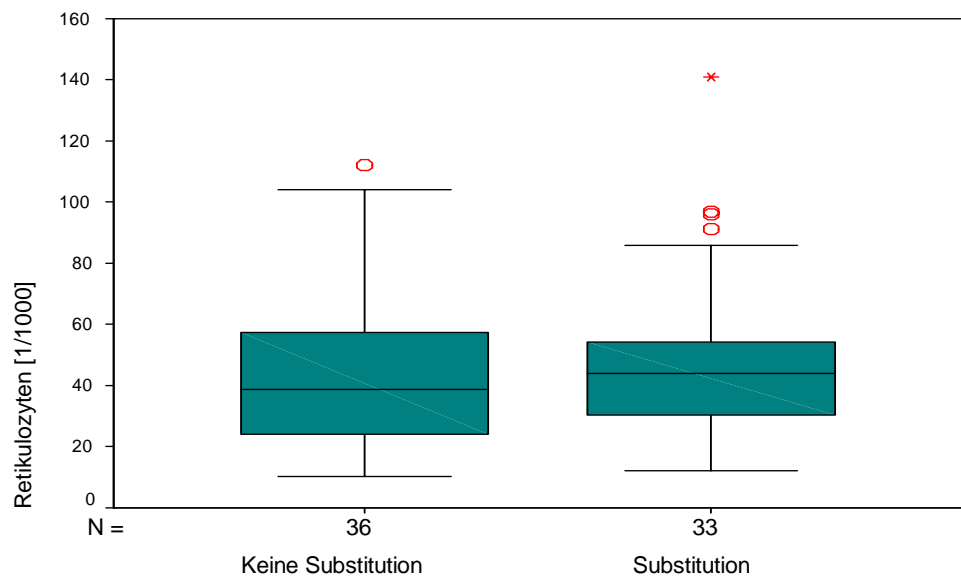


Abbildung 20: Retikulozytenzahl der Gruppen bei Entlassung

Die Abbildung 21 verdeutlicht die rechnerisch ermittelte tägliche Änderung der Hämoglobinmittelwerte beider Gruppen (-0,13 vs. -0,15 g/dl). Das negative Vorzeichen kennzeichnet eine Abnahme des mittleren Hämoglobinwertes im Verlauf.

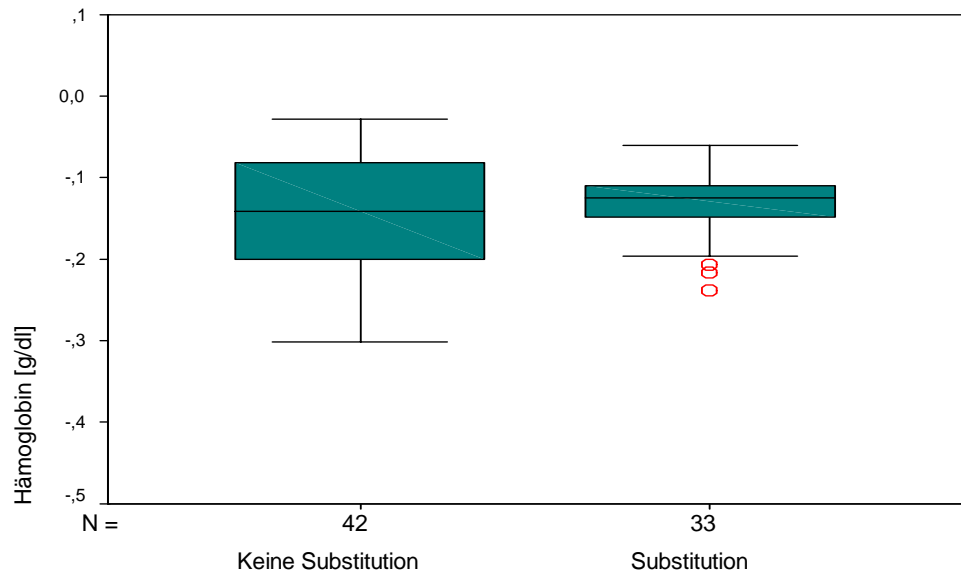


Abbildung 21: Änderung des Hämoglobinmittelwertes der Gruppen im Mittel pro Tag

Die Frühgeborenen der substituierten Gruppe zeigen eine geringfügig größere mittlere tägliche Gewichtszunahme (19,41 vs. 18,54 g) als die Vergleichsgruppe, wie die Abbildung 22 veranschaulicht.

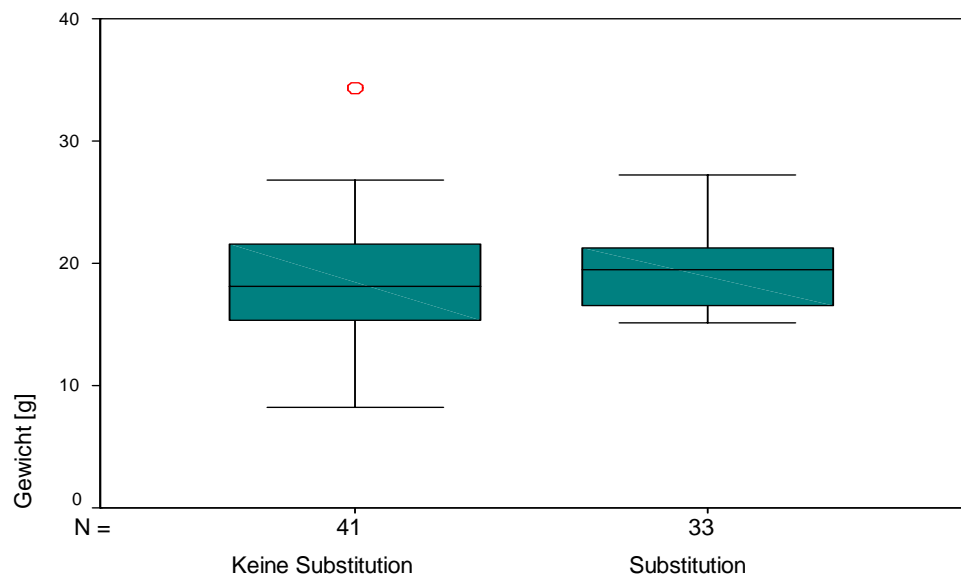


Abbildung 22: Änderung des Gewichtes der Gruppen im Mittel pro Tag

Die deutliche Differenz des mittleren Geburtsgewichtes beider Gruppen zugunsten der nicht substituierten Gruppe muss in der Auswertung berücksichtigt werden. In der Abbildung 23 ist aus diesem Grund die mittlere Gewichtsänderung in Relation zum Geburtsgewicht gesetzt worden (1,68 vs. 1,25 %).

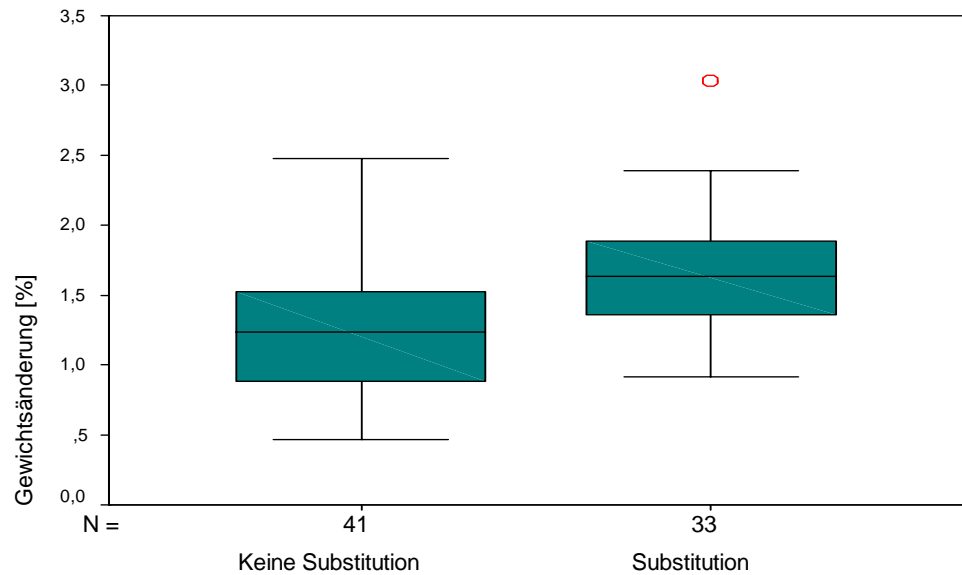


Abbildung 23: Gewichtsänderung im Mittel bezogen auf das GGW in Prozent pro Tag

Tabelle 10 zeigt ein Vergleich der Häufigkeit von Transfusionen auf der Intensiv- und Neugeborenenstation sowie der Anzahl der Transfusionen vor dem Substitutionsbeginn in der entsprechenden Gruppe:

Vergleich der Transfusionshäufigkeit						
Zeitpunkt	Keine B12-Fol-Substitution N = 42			B12-Fol-Substitution N = 33		
	Anzahl	Häufigkeit	Prozent	Anzahl	Häufigkeit	Prozent
Intensivstation	0	26	61,9	0	23	69,7
	1	9	21,4	1	5	15,2
	2	7	16,7	2	5	15,2
Neugeborenenstation	0	31	73,8	0	26	78,8
	1	9	21,4	1	5	15,2
	2	2	4,8	2	2	6,1
Vor der Substitution				0	21	63,6
				1	6	18,2
				2	6	18,2

Tabelle 10: Vergleich der Transfusionshäufigkeit beider Gruppen

Während in der nicht substituierten Gruppe 61,9 % der Frühgeborenen keine, 21,4 % eine und 16,7 % zwei Transfusionen benötigten, waren es in der Studiengruppe 69,7 % die nicht und je 15,2 % die einfach oder zweifach transfundiert werden mussten. Ein Vergleich der Anzahl der Transfusionen zwischen dem Vergleichskollektiv und der Studiengruppe nach der Verlegung auf die Neugeborenenstation wies für die nicht transfundierten (73,8 vs. 78,8 %), für die einmalig transfundierten (21,4 vs. 15,2 %) und für die zweifach transfundierten (4,8 vs. 6,1 %) keinen signifikanten Unterschied auf. In der Vitamin B₁₂-Folat-Gruppe erhielten vor Beginn der Substitution 63,6 % der Frühgeborenen keine und je 18,2 % eine oder zwei Transfusionen.

IV. Diskussion

Die Frühgeborenenanämie ist seit vielen Jahren Thema zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen. Hieraus ergibt sich, dass die Zahl der Erklärungsversuche und die der Therapieansätze stetig zunimmt. Dennoch gibt es bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keinen einheitlich etablierten Standard. Ein Grund dafür ist sicherlich, daß die Ätiologie der Frühgeborenenanämie letztlich noch nicht vollkommen verstanden ist.

Aufgrund der hier vorliegenden Arbeit und deren Ergebnisse muß angenommen werden, daß die Substitution von Vitamin B₁₂ und Folsäure bei Frühgeborenen in der in dieser Studie angewendeten Dosierung, zu keiner signifikanten Verringerung des Auftretens einer Frühgeborenenanämie führt. Diese Schlussfolgerung ergibt sich im einzelnen aus folgenden Betrachtungen.

Im Vergleich der Eingangsverhältnisse beider Gruppen, wie dies in Tabelle 3 und 4 geschehen ist, fällt deutlich auf, daß das Geburtsgewicht der substituierten Gruppe im Mittel um etwa 360 g geringer ist, als in der nicht substituierten Gruppe (mean 1202,58 vs. 1558,57 g). Dieser Unterschied wird besonders in der graphischen Darstellung der Abbildung 5 sichtbar. Die Erklärung hierfür, ist in der Auswahl der historischen Vergleichsgruppe in dieser offenen Therapiestudie zu suchen. Obwohl versucht worden ist eine möglichst vergleichbare Gruppe retrospektiv zu bilden und die Kriterien, wie Gestationsalter ± 2 Wochen und Geburtsgewicht ± 300 g, hierfür recht eng gewählt worden sind, blieb es zum Zeitpunkt der Auswertung der Studie bei der oben genannten Differenz. Der Versuch eine Vergleichsgruppe mit nur einer Gestationswoche Unterschied oder weniger als 300 g Unterschied im Geburtsgewicht hätte zu keiner auswertbaren Anzahl von Frühgeborenen in der Vergleichsgruppe geführt. In Folge erklärt sich das geringere Geburtsgewicht weiter dadurch, dass die Kinder der substituierten Gruppe durchschnittlich ein geringeres Gestationsalter (mean 30,2 vs. 31,4 SSW) haben. Der Mittelwert des Hämoglobins bei Geburt ist jedoch in der gleichen Gruppe größer

(mean 16,68 vs. 15,62 g/dl). Bei der Entlassung und damit einer Substitutionsdauer von durchschnittlich 24,4 Tagen waren bezüglich aller erfassten hämatologischen Daten, keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Im Verlauf der Studie sind alle Kinder sekundär ausgeschlossen worden, die entweder auf der Intensiv- oder aber auf der Neugeborenenstation mehr als zwei Transfusionen benötigten. Als Grenze für eine Transfusion galt in der Regel ein Abfall des venösen Hämoglobins unter den Wert von 7 g/dl. In besonderen Fällen, wie bereits im Kapitel "Durchführung" geschildert, ist eine Transfusion schon früher notwendig gewesen. Bei keinem Kind, weder aus der Studien-, noch aus der Vergleichsgruppe, ist jedoch eine Transfusion bei einem Hämoglobinwert von $< 8,5$ g/dl durchgeführt worden. Transfundiert sind, nach Beginn der Studie und während ihres Aufenthaltes auf der Neugeborenenstation, in der Gruppe der nicht Substituierten 26,2 % und in der Vergleichsgruppe 21,3 % der Kinder (siehe Tabelle 6). Der sich hieraus ergebene Unterschied ist nicht signifikant. Vor Beginn der Studie und während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation wurden in der Gruppe der nicht Substituierten 38,1 % und in der Vergleichsgruppe 30,4 % der Kinder transfundiert. Die Kinder erhielten pro Transfusion zwischen 10 und 15 ml/kg Erythrozytenkonzentrat.

Auffällig ist jedoch, daß der Hämoglobinwert am Ende der Studie im Vergleich substituiert und nicht substituiert ebenso keine signifikanten Unterschiede aufweist (8,36 vs. 8,76 g/dl; $p = 0,8$). Nach Errechnung der Änderung des mittleren Hämoglobinwertes pro Tag, ergibt sich für die nicht substituierte Gruppe ein Wert von -0,15 g/dl und für die Vergleichsgruppe ein Wert von -0,13 g/dl. Das negative Vorzeichen dieser beiden Werte ist eine Folge der physiologischen Abnahme des Hämoglobins in den ersten Wochen nach Geburt, mit Tiefpunkt im dritten Lebensmonat, bekannt als Trimenonanämie. Die Gewichtszunahme der Gruppen pro Tag betrug durchschnittlich 18,54 g für die nicht- und 19,41 g für die substituierte Gruppe. An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, daß das Geburtsgewicht der substituierten Gruppe im Mittel um 360 g geringer gewesen ist. Um diese anfänglichen Differenz der Ausgangsgewichte zu berücksichtigen, ist die mittlere Gewichtszunahme pro Tag in Relation zum

Geburtsgewicht gesetzt worden. Der so errechnete Wert gibt somit den prozentualen Anteil der mittleren Gewichtszunahme bezogen auf das Geburtsgewicht an. Für die substituierte Gruppe ergibt sich ein Wert von 1,68 %. Der Wert der Vergleichsgruppe beträgt nur 1,25 % ($p = 0,002$). Es besteht also eine signifikante Differenz von 0,43 %, was umgerechnet in der substituierten Gruppe mit einem durchschnittlichen Geburtsgewicht von 1202,58 g gerundet 5,2 g entspricht. Diese Zahlen verdeutlichen das schnellere Wachstum und die damit verbundene höhere Gewichtszunahme der Frühgeborenen in der substituierten Gruppe. Bei einer Vergleichbarkeit von Gewichtszunahme und Zunahme an Blutvolumen, muß davon ausgegangen werden, daß der Abfall des Hämoglobins bei kleineren Frühgeborenen größer ist. In unserer Studiengruppe zeigte sich jedoch, daß genau dies nicht zutreffend ist. Die Änderung des Hämoglobinwertes pro Tag war, bei geringerer Transfusionsrate, sogar etwas geringer, wenn auch nicht statistisch signifikant ($-0,15$ vs. $-0,13$ g/dl; $p = 0,247$). Auch das Verhältnis des prozentualen Anteiles der mittleren Gewichtszunahme zur täglichen Änderungsrate des Hämoglobins (siehe Abbildung 24), unterstützt die These, daß kleine Frühgeborene im Vergleich schneller an Gewicht zunehmen, der Abfall des Hämoglobins aber geringer ist und somit mehr gebildet werden muss.

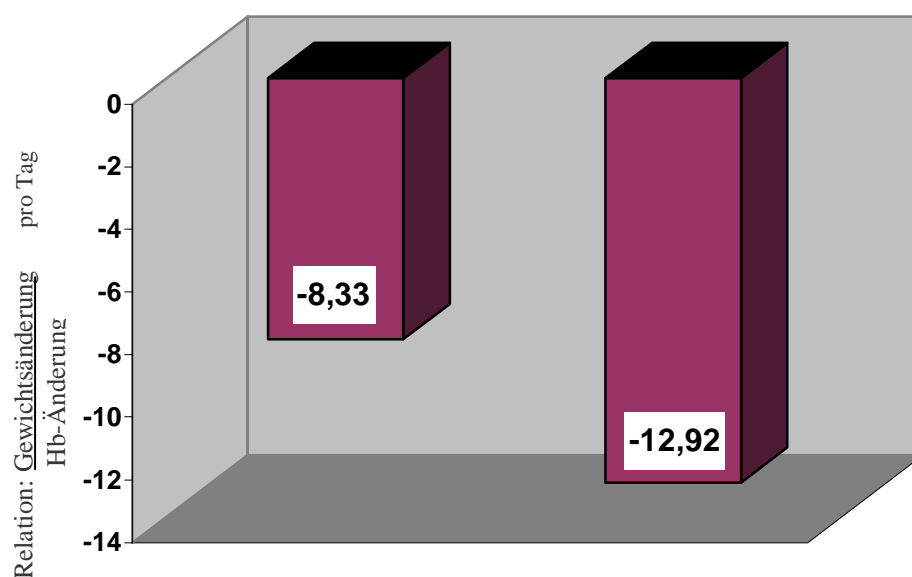


Abbildung 24: Verhältnis Gewichtsänderung zu Änderung des Hb-wertes pro Tag

In den Abbildungen 14 und 15 ist der Verlauf der Hämoglobinwerte (mean) der einzelnen Gruppen von Geburt bis zur Entlassung dargestellt. Die Abbildung 14 zeigt ein Gesamtvergleich der beiden Gruppen. Obwohl die Frühgeborenen der Studiengruppe in der achten Lebenswoche im Durchschnitt einen deutlich niedrigeren Hämoglobinwert haben als die Kontrollgruppe (8,20 vs. 9,21 g/dl), steigt dieser in den folgenden Wochen unter der Substitutionstherapie schneller an. Mit der Vitamin B₁₂-Folat-Substitution ist im Durchschnitt in der sechsten Lebenswoche begonnen worden und der Beginn ist in den Abbildungen als Linie gekennzeichnet. In der Darstellung der Abbildung 15 wurde sowohl die Studien- als auch die Kontrollgruppe in zwei Untergruppen aufgeteilt. Die erste Untergruppe beinhaltet alle Kinder der 25. – 29., die zweite alle der 30. – 34. Gestationswoche. Beide Untergruppen der substituierten Frühgeborenen weisen exakt den gleichen Tiefpunkt im Verlauf der achten Lebenswoche auf, wobei sich der Hämoglobinwert der reiferen Kinder in Folge schneller stabilisiert. Bei den nicht substituierten Untergruppen der Abbildung 15 liegt der Tiefpunkt des Hämoglobins in etwa zwei Wochen später. In der Untergruppe der Frühgeborenen der 25. – 29. Gestationswoche der Kontrollgruppe führten mehrere Transfusionen in der 10. Woche zu einem Ausreißen der Kurve über einen mittleren Hämoglobinwert von 11 g/dl. Da jedoch die Anzahl der Frühgeborenen der Studie im Verlauf der maximal 15 Studienwochen stetig abnimmt, ist bei kleiner Fallzahl, eine Signifikanz nicht mehr nachweisbar und somit von einer durchgehenden Teilung der substituierten und nicht substituierten Gruppe abgesehen worden.

Eine im Jahre 1993 an der medizinischen Fakultät der Universität von Florida durchgeführte Studie ist zu einem deutlicheren Ergebnis gekommen.⁷¹ Hierbei erhielten 148 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1800 g und einem Gestationsalter < 36 Schwangerschaftswochen entweder täglich 0,1 mg Folsäure oral oder monatlich 100 µg Vitamin B₁₂ intramuskulär, beide Vitamine oder keines. Zusätzlich sind die Frühgeborenen aller vier Gruppen mit Vitamin E und Eisen substituiert worden. Nach 10 bis 12 Wochen zeigte sich, dass die Hämoglobinwerte der Gruppen, welche mit Vitamin B₁₂ allein oder in

Kombination mit Folsäure substituiert wurden, signifikant höher waren (siehe Abbildung 25).

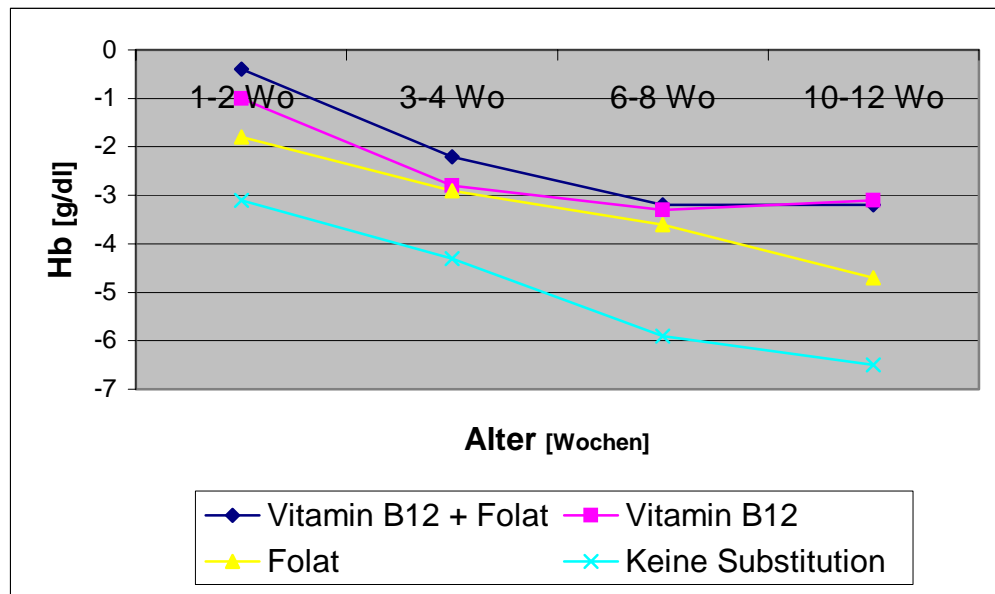


Abbildung 25: Veränderung der Hämoglobinwerte der verschiedenen Gruppen

Ref.: 71

Dieses Ergebnis war unabhängig von den in den Krankenhäusern unterschiedlichen Therapie- und Ernährungspraktiken. Deutlich wird in dieser Untersuchung auch, daß sowohl die Konzentration des Vitamin B₁₂ im Blut der Frühgeborenen, als auch die des Folats, nach Geburt stetig abnehmen, um nach kurzer Zeit, mit Tiefpunkt in der 10 – 12 Woche postpartal einen durchaus kritischen Bereich zu erreichen. Dies veranschaulicht die Abbildung 26, welche den Verlauf der Vitamin B₁₂-Serumkonzentration der mit Vitamin B₁₂ und Folat substituierten Gruppe und einer nicht substituierten Vergleichsgruppe darstellt.

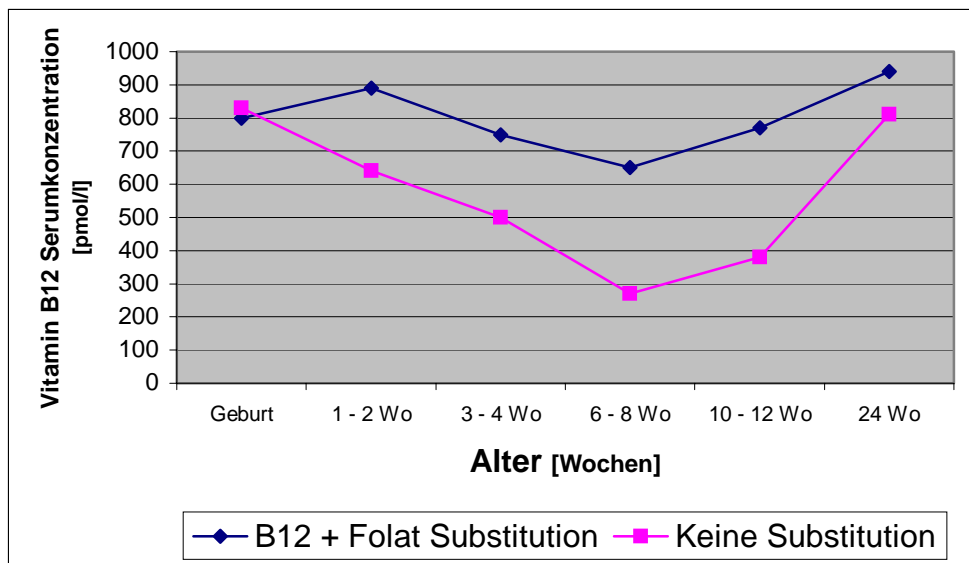


Abbildung 26: Vitamin B₁₂-Serumkonzentration im Verlauf der ersten 6 Monate

Ref.: 71

Bemerkenswert ist, dass eine solche Entwicklung eintritt, obwohl die Konzentration des Folats bei Geburt die maternale um das zwei- bis dreifache überschreitet. Erklären läßt sich dieses nur durch einen besonders bei sehr kleinen Frühgeborenen gesteigerten Verbrauch. Hierbei zeigt sich deutlich eine zeitliche Parallele zu dem Abfall des Hämoglobins. In der Studie von DA Worthington-White, wie auch in der hier vorliegenden, wird deutlich, daß eine Substitution mit Vitamin B₁₂ und Folsäure in Kombination mit der Gabe von Eisen einen postnatalen Abfall des Hämoglobins nicht aufhalten kann. Da die Ursache der Frühgeborenenanämie ein multifaktorielles Geschehen vermuten läßt, war dies auch nicht in signifikanter Weise zu erwarten. Dennoch scheint die frühzeitige Substitution mit Vitamin B₁₂, Folsäure und Eisen, zur Sicherstellung ausreichender Ressourcen, gerade bei sehr kleinen Frühgeborenen, grundlegende Voraussetzung einer intakten und effizienten Hämatopoese zu sein. Dabei ist eine 1995 von Meyer et al. durchgeführten Erythropoietinstudie bezüglich der Eisensubstitution zu dem Ergebnis gekommen, dass die Art der Applikation, sei es oral oder parenteral, die Erythropoese nicht beeinflusst.³⁴ 42 Frühgeborene (< 33 Schwangerschaftswochen; < 1500 g Geburtsgewicht) erhielten entweder 6 mg/kg Eisen pro Woche parenteral oder 12 mg/kg Eisen

pro Tag oral. Der Ferritinwert sank bei gleichzeitiger Erythropoietingabe jedoch in den ersten Wochen in der oral substituierten Gruppe ab. Auch andere Studien sind zu einem ähnlichen Ergebnis gekommen^{3,57,61}, so dass in weiterführenden Studien eine höhere Eisendosierung, als die in der vorliegenden Arbeit, erforderlich sein dürfte.

Alle Therapieansätze, welche in zahlreichen Studien bis zum heutigen Tag durchgeführt worden sind, scheinen für sich, auf dem Weg zu einem wirksamen Standard hilfreich zu sein. Zukünftige Untersuchungen sollten daher nach einer sinnvollen Kombination vorhandener Möglichkeiten der verschiedenen Therapien suchen. Unverzichtbar wird hierbei sicher eine Minimierung der Blutverluste für die erforderlichen Labortestungen sein, welche durch Koordination und Anwendung moderner Techniken erleichtert wird. In verschiedenen Studien konnte der Nachweis erbracht werden, daß es gerade die besonders kleinen Frühgeborenen und hierunter vor allem die Kinder, welche als sehr krank eingestuft worden sind, bei denen eine große Menge an Blut für Laboruntersuchungen benötigt wird.^{25,29}

Eine 1988 von Obladen et al. an der Universitätskinderklinik in Bochum durchgeführte Studie beschreibt die Häufigkeit von Blutuntersuchungen und die daraus resultierende Menge an Blut, welche für medizinische Testungen von Nöten ist.⁴⁰ Dabei erfolgte die Einteilung von 60 very-low-birth-weight (VLBW) infants, je nach Schwere ihrer respiratorischen Störung, mit einem Geburtsgewicht von 560 – 1450 g, in drei Gruppen. In den 28 Tagen des Studienzeitraumes sind insgesamt 7998 Venenpunktionen (mean: 4,8 pro Kind pro Tag) durchgeführt worden. Durchschnittlich sind jedem Kind im gleichen Zeitraum 50,3 ml/kg Blut abgenommen worden. Eine sehr hohe Korrelation ($r_s = +0,91$) fand sich zwischen abgenommenem Blutvolumen und der Transfusionshäufigkeit. Diese Zahlen verdeutlichen eindrucksvoll, dass es gerade bei sehr kleinen Frühgeborenen ohne Bemühungen der Minimierung von Blutverlusten zu keiner erfolgreichen medikamentösen Therapie im Rahmen einer Frühgeborenenanämie kommen kann.

Obwohl die Erythropoietintherapie in den letzten Jahren vor allem bei sehr kleinen Frühgeborenen Anwendung findet, so ist es derzeit noch nicht gelungen eine generelle Empfehlung zu etablieren. Verschiedenste

Therapieschemata sind in der Vergangenheit untersucht worden. In einer von Brown et al. im Jahre 1999 durchgeführten Studie konnte nachgewiesen werden, dass sich gerade bei sehr kleinen Frühgeborenen, mit dem Risiko sehr vieler Laboruntersuchungen, eine häufigere Erythropoietingabe bei gleicher Gesamtdosis positiv auf die Erythropoese auswirkt.⁵ Hierbei erhielten beide Gruppen der VLBW infants (N = 80) insgesamt 500 U/kg rekombinantes humanes Erythropoietin, aufgeteilt in zwei oder fünf Dosen pro Woche. Zusätzlich wurde den Frühgeborenen beider Gruppen initial 3 später bis zu 10 mg/kg Eisen, 15 IU Vitamin E, 50 µg Folat sowie Vitamin A, C und D täglich verabreicht. Obwohl die Transfusionsrate nicht gesenkt werden konnte, konnten signifikant höhere Retikulozytenzahlen (173 vs. 220 $10^3/\mu\text{l}$) bei vergleichbarem Hämatokrit in der Gruppe mit der fünfmaligen Erythropoietingabe nachgewiesen werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Studie von Ohls et al. aus dem Jahre 2001, bei der 300 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von < 1250 g entweder dreimal wöchentlich 400 U/kg Erythropoietin oder Plazebo erhielten. Auch in dieser Studie waren die Retikulozytenzahlen in der substituierten Gruppe zu jeder Zeit signifikant höher (220 vs. 80 $10^3/\mu\text{l}$ in der dritten Studienwoche). Die Transfusionsrate konnte ebenfalls nicht signifikant gesenkt werden, so daß die Autoren sich nicht für eine routinemäßige Anwendung von Erythropoietin aussprechen können.⁴²

Die Transfusion bleibt daher, wie am Anfang bereits geschildert, wichtiger Bestandteil der Therapie der Frühgeborenenanämie. Da es zum derzeitigen Zeitpunkt noch keine wirksame Prophylaxe gibt, müssen auch die Kriterien einer solchen Transfusion gut bedacht sein. In einer Analyse von Maier et al. aus dem Jahre 2000 konnte, bei zunehmend restriktiveren Transfusionskriterien, die Einsparung von 71 % an Transfusionen über einen Zeitraum von 9 Jahren dargestellt werden.³¹ In allen drei Studienzeiträumen (1989 – 1991, 1991 – 1994 und 1995 – 1997) sind insgesamt 256 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 500 bis 999 g mit Erythropoietin behandelt worden. Die wöchentliche Erythropoietindosis lag bei 70 IU/kg im ersten Studienzeitraum und 750 – 1500 IU/kg in den beiden nachfolgenden Zeiträumen. Als Kriterium für eine Transfusion dienten, je nach Krankheitsbild des Kindes, unterschiedliche, zunehmend restriktive

Hämatokritwerte von 42 bis 25 %. Tabelle 11 zeigt eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse. Alle angegebenen Werte (= Median) waren statistisch signifikant ($p = < 0,01$).

		1989-91	1991-94	1995-97
Gesamtanzahl FG	N	63	95	98
Keine Transfusion	N	2	3	24
Spender <i>pro Kind</i>	N	5	4	1
Transfusion <i>pro Kind</i>	N	7	5	2
1 - 2 Lebenswoche	N	3	2	2
3 - 4 Lebenswoche	N	2	1	1
> 4 Lebenswoche	N	3	3	1
Transfusionsvolumen	[ml/kg]	131	98	37

Tabelle 11: Senkung der Transfusionsrate durch restriktive Kriterien

Die Übersicht zeigt die deutlichen Einsparungen und die damit verbundene Risikominimierung für das einzelne Frühgeborene. Die Autoren berichten über keine klinischen Auffälligkeiten, die bei den Frühgeborenen aufgrund der angewandten restriktiven Transfusionskriterien beobachtet werden konnten.

Da die genaue Ätiologie der Frühgeborenenanämie weiterhin ungeklärt ist und ein multifaktorielle Ursache vermuten lässt, ist eine einfache Substitutionstherapie sicher nicht ausreichend. Sicher scheint nur, daß unter einer Erythropoietintherapie durch die Steigerung der Erythropoese auch der Bedarf an Eisen, Vitamin B₁₂ und Folat deutlich erhöht ist und die eigenen Reservekapazitäten des Frühgeborenen ohne zusätzliche Substitution schnell erschöpft sind. Weitere Studien müssen in der Zukunft zeigen, inwieweit eine Kombination der frühen Gabe von Vitamin B₁₂, Folsäure, Vitamin E und Eisen mit einer geeigneten Dosierung von Erythropoietin und der Minimierung von Blutverlusten sinnvoll ist.

V. Zusammenfassung

Die Inzidenz der Frühgeborenenanämie ist bis zum heutigen Tag sehr hoch. Da die Ätiologie letztlich nicht geklärt ist, spiegelt sich in der Vielzahl unterschiedlicher Therapieansätze wieder. Einer solchen Anämie des Frühgeborenen prophylaktisch entgegenzuwirken und somit die Häufigkeit von Bluttransfusionen zu senken, ist heute Gegenstand zahlreicher Studie.

Das Ziel der hier durchgeführten Untersuchung war es gewesen, zu überprüfen, ob sich eine Substitution mit Vitamin B₁₂ und Folsäure positiv auf den Abfall des Hämoglobin im Rahmen einer Frühgeborenenanämie auswirkt. Gleichzeitig sollte gezeigt werden, daß durch die Substitution die Transfusionshäufigkeit der betroffenen Frühgeborenen gesenkt werden kann.

Insgesamt sind 168 Frühgeborene in die Studie aufgenommen worden. Hiervon mussten 30 Frühgeborene sekundär ausgeschlossen werden, weil sie bereits vor dem Substitutionsbeginn mehr als zwei Transfusionen auf der Intensiv- oder Neugeborenenstation erhalten haben. Weiterhin sind 63 Frühgeborene ausgeschlossen worden, weil ihr Hämoglobinwert nicht unter die Substitutionsgrenze von 9 g/dl abgesunken ist oder die Substitutionsdauer die Grenze von 14 Tagen nicht überschritt. Die verbliebenen 33 Frühgeborenen, mit einem Gestationsalter ≤ 34 Schwangerschaftswochen und einem Geburtsgewicht ≤ 2100 g, erhielten nach Beendigung der Intensivbehandlung neben der Substitution von Eisen (2 mg/kg/die ab der 5. Lebenswoche) täglich 3,75 µg Cyanocobalamin und 260 µg Folsäure oral über mindestens 14 Tage stationärer Behandlung (mean = 26 Tage), wenn der Hämoglobinwert unter 9,0 g/dl absank. Als Kontrolle fungierte eine dem Gestationsalter (± 2 Wochen) und Geburtsgewicht (± 300 g) entsprechende Gruppe von Frühgeborene mit Eisensubstitution (n = 42).

Die Verträglichkeit der beiden zugeführten Vitamine war bei allen Kinder gut. Nebenwirkungen, die auf die Substitution zurückzuführen wären, sind bei keinem der Frühgeborenen zu beobachten gewesen.

Es zeigte sich, daß es durch die Substitution zu keiner

signifikanten Verbesserung der Erythropoese gekommen ist. Der durchschnittlich Hämoglobinabfall pro Woche war aber bei den Supplementierten trotz niedrigeren Geburtsgewichtes (1203 vs. 1559 g) und gleichzeitigem rascheren Wachstums (1,7 vs. 1,3 % des Geburtsgewichtes / Tag) tendenziell geringer.

Wenn auch die in dieser Studie verwendete Dosierung an Vitamin B₁₂ und Folsäure zu keiner signifikanten Verringerung der Frühgeborenenanämie führt, so muß jedoch überprüft werden, ob eine Substitution bei einer mit Erythropoietin stimulierten Erythropoese sinnvoll ist.

Literaturverzeichnis

(1) Asch J, Wedgwood JF. Optimizing the approach to anemia in the preterm infant: is there a role for erythropoietin therapy? *Journal of Perinatology*. 1997;17(4):276-82.

(2) Baker H, Thind IS, Frank O, DeAngelis B, Caterini H, Louria DB. Vitamin levels in low-birth-weight newborn infants and their mothers. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1977;129(5):521-4.

(3) Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S. Erythropoietin, protein, and iron supplementation and the prevention of the anemia of prematurity. *Arch Dis Child*. 1993;69:19-23.

(4) Bell EF, Filer LJ Jr. The role of vitamin E in the nutrition of premature infants. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1981;34(3):414-22.

(5) Brown MS, Keith JF III. Comparison between two and five doses a week of recombinant human erythropoietin for anemia of prematurity: a randomized trial. *Pediatrics*. 1999;104(2):210-5.

(6) Carnielle V, Montini G, Da Rioli R, Dall'Amico R, Canatarutti F. Effect of high dose of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusion in preterm infant. *Journal of Pediatrics*. 1992;121: 98-102.

(7) Churella HR, Bachhuber WL, MacLean WC Jr. Survey: methods of feeding low-birth-weight infants. *Pediatrics*; 1982;76(2):243-9.

(8) Cogar AA, Hartenberger CH, Ohls RK. Endothelin concentration in preterm infants treated with human recombinant erythropoietin. *Biology of the Neonate*. 2000;77(2):105-8.

- (9) Corrigan JJ Jr. Coagulation problems relating to vitamin E. *American Journal of Pediatric Oncology & Hematology*. 1979;1:169-73.
- (10) Dormandy TL. Free-radical oxidation and antioxidants; *Lancet*. 1978;1:647-50.
- (11) Ehrenkranz RA, Bonta BW, Ablow RC, Warshaw JB. Amelioration of bronchopulmonary dysplasia after vitamin E administration: a preliminary report; *New England Journal of Medicine*. 1978;299:564-9.
- (12) Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Inhibitory effects of vitamin E on collagen synthesis and wound repair; *Ann Surg*. 1972;175:235-40.
- (13) Emmerson A, Coles H, Stern C, Pearson T. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1993; 68:291-6.
- (14) Farrell PM. Vitamin E deficiency in premature infant.; *Journal of Pediatrics*. 1979;95:869-72.
- (15) Gallagher PG, Ehrenkranz RA. Erythropoietin therapy for anemia of prematurity; *Clinical Perinatology*. 1993;20:169-91.
- (16) Gavinelli R, Lumare A. Vitamin prophylaxis for immature infant anemia (author's translation). *Acta Vitaminologica et Enzymologica*. 1980;2(5-6):163-70.
- (17) Halperin D, Felix M, Wacker P, Lacourt B, Babel J, Wyss M. Recombinant human erythropoietin in the treatment of infants with the anemia of prematurity. *European Journal of Pediatrics*. 1992;151:661-7.

(18) Halperin D, Wacker P, Lacourt G. Effects of recombinant erythropoietin in infants with anemia of prematurity: a pilot study; *Journal of Pediatrics*. 1990;116:779-86.

(19) Hassan H, Hashim SA, Van Itallie TB, Sebrell WH. Syndrom in Premature infants associated with low plasma vitamin E levels and high polyunsaturated fatty acid diet; *American Journal of Clinical Nutrition*. 1966;19:147-57.

(20) Henderson KC, Torch E. Vitamin E-dependent anemia in a premature infant. *Southern Medical Journal*. 1976;69(9):1237-8.

(21) Hillman RW. Tocopherol excess in man: creatinuria associated with prolonged ingestion; *American Journal of Clinical Nutrition*. 1957;5:597-600.

(22) Kelting S, Johnson C. Erythropoiesis and neonatal blood transfusion. *MCN*. 1987;12:172-7.

(23) Keyes WG, Donohue PK, Spivak JL, Jones MD Jr, Oski FA. Assessing the need for transfusion of the premature infants and role of hematocrit, clinical signs, and erythropoietin level. *Pediatrics*. 1989;84(3):412-7.

(24) Krafft A, Breymann C, Huttner C, Huch R, Huch A. Erythropoietic quality of maternal milk. *Lancet*. 1999;354(9180):778.

(25) Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, Johnson KJ, Zimmerman MB, Cress GA, Connolly NW, Widness JA. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics*. 2000;106(2):1-3.

(26) Lucy JA. Functional and structural aspects of biological membranes: a suggested role for vitamin E in the control of membrane permeability and stability. *Ann NY Acad Sci*. 1972;203:4-11.

- (27) Luong KV, Nguyen LT. Folate and vitamin B₁₂-deficiency anemias in Vietnamese immigrants living in Southern California. *Southern Medical Journal*. 2000;93(1):53-7.
- (28) Machlin LJ, Filipski R, Willis AL, Kuhn DC, Brin M. Influence of vitamin E on platelet aggregation and thrombocythemia in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1975;149:275-7.
- (29) Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nohr SB, Ebbesen F. Impact of blood sampling in very preterm infants. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. 2000;60(2):125-32.
- (30) Maier RF, Obladen M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, Halliday HL, Versmold HT, Moriette G, Jorch G, Verellen G, Semmekrot BA, Grauel E, Holland L, Barbara M, Wardrop CAJ. The effect of Epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(17):1173-8.
- (31) Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *The Journal of Pediatrics*. 2000; 136(2):220-4.
- (32) Melhorn DK, Gross S. Vitamin E-dependent anaemia in the premature infant. Effects of large doses of medicinal iron. *Journal of Pediatrics*. 1971;79(4):569-80.
- (33) Messer J, Haddad J, Donato L, Astruc D, Matis J. Early treatment of premature infants with recombinant human erythropoietin. *Pediatrics*. 1993;92:519-23.

- (34) Meyer M et al. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *Journal of Pediatrics*. 1996;129(2):258-63.
- (35) Meyer MP, Meyer JH, Commerford A. Recombinant human erythropoietin in treatment of the anemia of prematurity: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 1994;93:918-23.
- (36) Moroz LA, Gilmore NJ. Inhibition of plasmin-mediated fibrinolysis by vitamin E. *Nature*. 1976;259:235-7.
- (37) Nair PP, Murty HS, Caasi PI, Brooks SK, Quartner J. Vitamin E: regulation of the biosynthesis of porphyrins and heme. *J Agr Food Chem*. 1972;20:476-80.
- (38) Niessen KH. Pädiatrie. *Chapman & Hall*. 1996;4.-Auflage.
- (39) Obladen M, Maier R, Segerer H. Efficacy and safety of recombinant human erythropoietin to prevent the anemia of prematurity. *Contrib. Nephrol*. 1991;88:314-26.
- (40) Obladen M, Sachswenger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *European Journal of Pediatrics*. 1988;147(4):399-404.
- (41) Ohls R, Christensen R. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *Journal of Pediatrics*. 1991;119:781-8.
- (42) Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL, Lemons JA, Korones SB, Stoll BJ, Stark AR, Shankaran S, Donovan EF, Close NC, Das A. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birth weight: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2001;108(4):934-42.

- (43) Ohls RK, Harcum J, Li Y; Davila G, Christensen RD. Serum erythropoietin concentrations fail to increase after significant phlebotomy losses in ill preterm infants. *Journal of Perinatology*. 1997;17(6):465-7.
- (44) Ohls RK, Li Y, Trautman MS, Christensen RD. Erythropoietin production by macrophages from preterm infants: implication regarding the cause of the anemia of prematurity. *Pediatric Research*. 1994;35(2):169-70.
- (45) Ohls RK, Liechtly KW, Turner MC et al. Erythroid “burst promoting“ activity in serum of patients with the anaemia of prematurity. *Journal of Pediatrics*. 1990;116(5):786-789.
- (46) Orzalesi M. Do breast and bottle fed babies require vitamin supplements? *Acta Paediatrica Scandinavia – Supplement*. 1982;299:77-82.
- (47) Oski FA, Barness L. Vitamin E deficiency: a previously unrecognized cause of hemolytic anemia in the premature infant. *Journal of Pediatrics*. 1967;70:211-20.
- (48) Oski FA. Current concepts: Iron deficiency in infancy and childhood. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(3):190-3.
- (49) Oski FA. Nutritional anaemias. *Seminars in Perinatology*. 1979;3(4):381-95.
- (50) Oski FA. The erythrocyte and its disorders. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology on infancy and childhood. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1987:16-44.
- (51) Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. Studies on the prophylaxis of this disease: the use of alpha tocopheryl acetat. *American Journal of Ophtalmology*. 1994;32:1631-7.

- (52) Phelps DL. Intravascular testing of a parenteral preparation of vitamin E. *Clinical Research*. 1980;28:90.
- (53) Phelps DL. Toxicity of pharmacologic parenteral doses of vitamin E in neonatal kitten. *Clinical Research*. 1979;13:372.
- (54) Phelps DL. Vitamin E: where do we stand? *Pediatrics*. 1979; 63:933-5.
- (55) Psychrembel. *De Gruyter Verlag*. 1990; 256:1793.
- (56) Ritchie JH, Fish MB, McMasters V, Grossman M. Edema and hemolytic Anemia in premature infants: a vitamin E deficiency syndrom. *New England Journal of Medicine*. 1968;279:1185-90.
- (57) Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusion in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics*. 1995;95:1-8.
- (58) Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI. Enhancement of erythropoiesis by recombinant erythropoietin in low birth weight infants: a pilot study. *Journal of Pediatrics*. 1992;120:586-92.
- (59) Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI. Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity: results of a placebo-controlled pilot study. *Journal of Pediatrics*. 1991;118:949-55.
- (60) Shannon KM. Anemia of Prematurity: Progress and Prospects. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1990;12(1):14-20.
- (61) Shannon KM. Recombinant erythropoietin in the anemia of prematurity. *Pediatrics*. 1993;92:614-6.

- (62) Shaw JC. Iron absorption by the premature infant. The effect of transfusion and iron supplements on the serum ferritin levels. *Acta Paediatrica Scandinavica-Supplement*. 1982;299:83-9.
- (63) Shireman TI, Hilsenrath PE, Strauss RG, Widness JA, Mutnick AH. Recombinant human erythropoietin vs. transfusion in the treatment of anemia of prematurity. A cost-benefit analysis. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1994;148(6):582-8.
- (64) Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamandi E, Tsantali C, Tsakiris D. In which neonates does early recombinant human erythropoietin treatment prevent anemia of prematurity? Results of a randomized controlled study. *Pediatric Research*. 1993;34:675-9.
- (65) Stockman JA 3rd. Anemia of prematurity. Current concepts in the issue of when to transfuse. *Pediatric Clinics of North America*. 1986;33(1):111-28.
- (66) Strauss RG. Erythropoietin and neonatal anemia. *New England Journal of Medicine*. 1994;330:1227-8.
- (67) Stuart MJ, Oski FA. Vitamin E and platelet function. *American Journal of Pediatric Hematology & Oncology*. 1979;1:77-82.
- (68) Wardle SP, Weindling AM. Peripheral fractional oxygen extraction and other measures of tissue oxygenation to guide blood transfusions in preterm infants. *Seminars in Perinatology*. 2001;25(2):60-4.
- (69) White JG, Rao GHR, Gerrad JM. Vitamin E and platelets: cooperative interactions with nitroblue tetrazolium on inhibition of adhesion, aggregation and secretion. *American Journal of Pediatric Hematology & Oncology*. 1979;1:155-68.

(70) Witting LA. Vitamin E-polyunsaturated lipid relationship in diet and tissues. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1974;27:952-9.

(71) Worthington-White DA, Behnke M, Gross S. Premature infants require additional folate and vitamin B₁₂ to reduce the severity of the anemia of prematurity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;60:930-5.

Anhang

- 1. Übersichtstabellen (Studien- & Kontrollgruppe)**
- 2. Lebenslauf**
- 3. Danksagung**

Anhang 1: Übersichtstabelle "B12-Folat-Substitution"

FallNr	GesNr	INITIAL	GEBDAT	SSW	GEBGEW	GEWENTL	FERRO66S	B12FOLSB	HBGEBURT
1	9	BH	04.05.1995	31	970	1880	1	1	17,0
2	10	BK	04.05.1995	31	1650	3070	1	1	11,9
3	11	BR	04.05.1995	31	1310	2680	1	1	14,7
4	12	Bm	29.10.1993	31	1055	2440	1	1	17,1
5	20	BA	24.03.1995	32	1205	2700	1	1	15,4
6	25	BC	09.04.1996	29	1120	3065	1	1	19,2
7	29	CM	22.04.1994	28	1225	2540	1	1	16,3
8	31	Cw	28.10.1994	31	960	2180	1	1	20,6
9	32	DH	22.03.1994	32	1450	2890	1	1	17,3
10	33	DM	14.02.1994	29	1050	2910	1	1	17,5
11	45	GJ	06.11.1993	29	1115	2430	1	1	17,9
12	56	HT	01.11.1995	32	1500	2570	1	1	16,2
13	61	JB	15.05.1994	32	1640	3190	1	1	17,2
14	69	KM	31.10.1994	30	1595	2420	1	1	16,5
15	70	Km	09.07.1993	30	1240	2730	1	1	17,3
16	74	KF	12.10.1993	30	1280	2440	1	1	12,5
17	75	KH	12.10.1993	30	1260	2410	1	1	15,6
18	78	LJ	08.02.1995	28	980	2390	1	1	18,4
19	84	LN	16.08.1995	28	1115	2330	1	1	20,8
20	88	MS	27.10.1995	30	1030	2210	1	1	19,5
21	113	RA	10.01.1996	28	850	2505	1	1	13,8
22	116	RN	07.10.1992	29	890	2630	1	1	15,7
23	117	Rw	21.10.1995	32	900	2170	1	1	15,9
24	122	SA	08.10.1993	31	1470	2460	1	1	16,1
25	125	SE	05.04.1995	30	1145	2250	1	1	15,1
26	126	SM	05.04.1995	30	1185	2170	1	1	17,9
27	132	SC	11.11.1993	31	1765	2920	1	1	15,1
28	133	Sm	04.03.1995	31	930	2170	1	1	15,6
29	138	TA	23.09.1994	29	1410	2240	1	1	19,8
30	142	TC	13.10.1995	33	1220	2540	1	1	17,4
31	145	TL	04.08.1993	31	885	2320	1	1	18,1
32	147	TL	26.03.1996	29	1085	2350	1	1	15,4
33	156	WD	10.12.1993	30	1200	2710	1	1	15,7

FailNr	GesNr	HBVERL	HBENTL	HBMEAN	HKTENTL	MCVENTL	MCHENTL	RETIENTL	ERYENTL
1	9	12,3	7,6	10,4	22,9	92,8	30,8	52	2,42
2	10	11,5	6,7	8,9	20,4	86,1	29,1	38	2,37
3	11	12,9	7,9	10,3	24,3	90,5	29,5	58	2,68
4	12	12,0	10,7	11,3	31,8	85,3	28,7	12	3,73
5	20	15,1	7,2	9,9	21,5	91,7	32,1	35	2,34
6	25	12,2	8,9	10,3	26,8	79,0	26,3	34	3,29
7	29	10,3	10,6	11,3	32,8	84,5	27,3	45	3,88
8	31	13,2	8,0	9,7	23,9	82,1	27,5	18	2,91
9	32	9,1	9,5	11,0	28,7	83,7	27,7	141	3,43
10	33	8,9	8,1	9,9	24,7	84,3	27,6	28	2,93
11	45	10,0	9,0	9,7	26,8	86,0	28,8	86	3,12
12	56	14,3	7,8	9,9	23,0	91,7	32,9	59	2,73
13	61	16,2	8,8	10,8	27,1	88,7	28,8	91	3,06
14	69	14,5	7,7	10,3	22,7	90,4	30,8	48	2,50
15	70	15,2	8,2	10,4	25,0	89,9	29,5	54	2,78
16	74	8,2	7,7	9,1	22,8	91,0	30,8	30	2,50
17	75	9,6	8,1	9,6	23,9	87,1	29,6	53	2,74
18	78	12,0	9,0	11,6	26,0	88,9	30,7	28	2,93
19	84	13,2	7,7	11,3	22,9	80,9	27,2	51	2,83
20	88	11,8	8,6	11,1	25,0	88,5	30,5	44	2,82
21	113	10,6	8,5	10,0	24,8	81,2	27,8	20	3,06
22	116	9,4	9,0	9,7	26,0	82,2	28,5	97	3,16
23	117	16,5	8,2	10,9	24,9	91,5	30,1	69	2,72
24	122	13,1	7,8	10,9	23,6	85,4	28,3	35	2,76
25	125	10,0	8,3	11,0	24,6	87,6	29,5	50	2,81
26	126	11,5	8,3	10,6	25,0	89,1	29,5	30	2,81
27	132	10,4	7,8	9,9	21,8	87,0	29,1	24	2,77
28	133	12,8	7,9	10,5	3,0	87,6	30,2	21	2,62
29	138	10,0	7,1	11,3	22,5	87,1	27,5	38	2,58
30	142	12,1	8,1	10,3	24,0	86,9	29,4	43	2,77
31	145	11,1	9,6	10,3	28,8	83,0	27,7	96	3,47
32	147	11,5	8,1	10,6	23,7	84,6	29,6	51	2,74
33	156	9,6	9,5	10,0	28,4	82,3	27,5	38	3,45

FallNr	GesNr	TRANSINT	TRANSNG	MEHRLGEB	IUD	ANS	BPD	AIS	SEPSIS	IPL	ERYBL	SHUNT
1	9	0	0	3	1	0	0	1	0	1	0	0
2	10	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0
3	11	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0
4	12	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
5	20	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
6	25	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
7	29	2	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
8	31	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
9	32	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
10	33	0	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0
11	45	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
12	56	0	0	3	0	0	0	1	0	1	0	0
13	61	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0
14	69	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
15	70	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
16	74	0	1	3	0	0	0	1	0	0	0	0
17	75	0	0	3	0	1	0	1	0	0	0	0
18	78	2	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0
19	84	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
20	88	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
21	113	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0
22	116	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
23	117	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
24	122	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
25	125	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
26	126	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
27	132	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
28	133	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
29	138	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0
30	142	1	0	3	0	1	0	0	0	1	0	0
31	145	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5
32	147	0	0	2	0	1	0	1	0	1	0	0
33	156	2	0	2	0	0	0	1	1	0	0	1

FallNr	GesNr	OP	PVB	VORBEL	AUFLG	FFT	HB1WO	HB2WO	HB3WO	HB4WO	HB5WO	HB6WO
1	9	0	0	0	47	0	13,2	12,3	9,0	8,1	8,1	8,0
2	10	0	0	0	61	0	11,5	10,5	9,4	8,3	8,5	8,1
3	11	0	0	0	56	0	12,9	13,2	10,6	9,0	8,4	8,3
4	12	0	0	0	74	0	10,3	11,4	12,5	12,0	10,6	8,6
5	20	0	0	0	66	0	15,1	11,2	9,7	8,3	8,4	8,0
6	25	1	0	0	89	0	12,2	10,6	9,4	9,7	8,9	8,8
7	29	3	1	0	83	0	13,6	11,5	11,4	14,4	10,3	9,7
8	31	0	0	0	70	0	13,2	9,5	8,3	7,4	7,1	7,8
9	32	2	0	0	64	0	16,1	13,0	10,5	9,1	7,9	8,4
10	33	0	0	0	93	0	14,4	10,8	8,9	10,4	9,4	8,7
11	45	0	0	0	79	0	12,6	9,3	9,7	10,0	8,3	7,6
12	56	0	0	0	55	0	14,7	14,3	7,9	7,9	8,0	8,0
13	61	0	0	0	60	0	14,7	12,7	11,3	9,5	7,7	7,6
14	69	0	0	0	42	0	11,9	10,2	8,4	8,9	8,3	7,7
15	70	0	0	0	76	0	15,2	13,3	11,1	10,0	8,3	9,6
16	74	0	0	0	55	0	9,6	8,2	7,9	7,1	11,5	9,5
17	75	0	0	0	57	0	11,4	9,6	8,7	8,4	8,4	8,1
18	78	2	0	0	64	0	14,3	13,0	9,5	10,0	10,4	12,0
19	84	0	0	0	72	0	14,1	12,8	13,2	10,6	9,3	7,9
20	88	0	0	0	67	0	16,1	12,6	10,5	11,8	10,4	8,3
21	113	0	0	0	77	0	10,3	10,6	11,4	10,4	10,6	7,6
22	116	0	0	4	90	0	11,6	11,7	13,1	10,5	8,8	6,9
23	117	0	0	0	55	0	14,3	12,5	10,4	9,2	8,4	8,2
24	122	0	0	0	59	0	15,3	13,1	12,3	10,3	9,4	8,4
25	125	0	0	0	64	0	15,8	15,2	10,2	10,0	9,0	8,7
26	126	0	0	0	64	0	13,9	11,6	11,5	8,9	8,4	8,5
27	132	0	0	0	64	0	10,9	10,7	10,4	9,8	8,6	9,9
28	133	0	0	0	59	0	13,0	10,4	11,6	12,8	9,1	8,4
29	138	0	0	0	70	0	18,8	13,0	13,6	11,8	10,5	9,2
30	142	0	0	0	63	0	12,8	10,9	12,1	9,3	7,1	8,5
31	145	0	0	0	83	0	14,5	11,1	10,5	8,1	10,9	9,0
32	147	0	0	0	65	0	15,4	13,5	11,5	10,7	9,0	8,2
33	156	0	0	0	94	0	8,3	9,6	10,8	10,8	10,8	9,6

FallNr	GesNr	HB7WO	HB8WO	HB9WO	HB10WO	HB11WO	HB12WO	HB13WO	HB14WO	HB15WO
1	9	7,6								
2	10	6,7	6,9	6,7						
3	11	7,9	7,9							
4	12	8,0	11,6	11,2	10,7					
5	20	7,7	7,5	7,2						
6	25	9,1	9,8	8,8	8,9	8,9	10,3	8,9		
7	29	8,1	7,1	11,1	10,6					
8	31	7,5	7,4	8,0						
9	32	8,5	9,9	9,5						
10	33	7,6	7,1	10,2	9,1	8,3	8,4	8,1		
11	45	7,2	7,6	7,4	9,0					
12	56	7,5	7,1	7,8						
13	61	7,5	8,8							
14	69									
15	70	7,8	8,2	7,9	7,4	8,2				
16	74	8,1	7,7							
17	75	7,7	8,1							
18	78	10,8		8,7	9,0					
19	84	7,7	8,5	7,7						
20	88	8,9	7,8	8,1	8,6					
21	113	6,6	9,4	11,6	9,5	8,5				
22	116	8,0	9,0	7,9	7,7	7,8	7,9	9,0		
23	117	8,2								
24	122	8,5	8,2	7,8						
25	125	9,2	8,3	8,3						
26	126	8,2	9,0	8,3						
27	132	8,3	7,6	7,8						
28	133	8,5	7,5	7,9						
29	138	8,2	8,1	8,0	7,9	7,1				
30	142	8,3	8,1	8,1						
31	145	7,8	8,1	8,4	8,4	9,0	9,6			
32	147	8,3	8,9	7,7	8,1					
33	156	12,3	12,2	11,0	9,8	9,8	9,7	9,7	9,4	9,5

FailNr	GesNr	B12START	B12DAUER	TRANSVS
1	9	29	18	0
2	10	29	32	0
3	11	37	19	0
4	12	60	14	2
5	20	40	26	0
6	25	38	58	0
7	29	56	27	2
8	31	33	37	0
9	32	33	31	0
10	33	58	35	1
11	45	53	26	0
12	56	34	21	0
13	61	43	17	0
14	69	22	20	0
15	70	62	14	0
16	74	24	31	0
17	75	21	36	0
18	78	45	19	2
19	84	49	23	1
20	88	41	26	0
21	113	50	27	2
22	116	43	47	2
23	117	41	14	0
24	122	40	19	0
25	125	45	19	0
26	126	41	23	0
27	132	31	33	0
28	133	39	20	1
29	138	47	23	1
30	142	34	29	1
31	145	48	35	1
32	147	38	27	0
33	156	68	26	2

Anhang 1: Übersichtstabelle "Keine B12-Folat-Substitution"

FallNr	GESNr	INITIAL	GEBDAT	SSW	GEBGEW	GEWENTL	FERRO66S	B12FOLSB	HBGEBURT
1	7	BC	24.08.1994	29	1530	2740	1	0	16,8
2	19	BP	22.04.1993	33	1720	2580	0	0	17,6
3	26	Bw	09.07.1994	31	1855	2720	1	0	9,8
4	28	BD	01.10.1992	31	1500	2450	1	0	14,9
5	34	EL	22.12.1993	33	1230	2330	1	0	18,3
6	35	FD	03.12.1995	32	2010	2560	0	0	14,4
7	36	FP	03.12.1995	32	1750	1770	0	0	15,3
8	40	GC	21.03.1995	31	1540	2670	1	0	20,5
9	50	GM	06.01.1993	31	2050	3590	0	0	13,3
10	52	GJ	27.06.1994	30	1010	1920	1	0	14,9
11	54	GJ	27.01.1993	30	1630	2670	1	0	11,3
12	57	HP	01.11.1995	32	1600	2830	1	0	15,6
13	58	HM	21.07.1995	29	870	2450	1	0	14,1
14	60	IO	27.01.1993	30	1980	2570	1	0	13,5
15	63	KN	08.03.1994	34	1835	2500	0	0	12,3
16	67	KB	10.08.1993	31	1800	4650	1	0	15,8
17	71	KS	24.10.1993	33	1950	2550	1	0	12,8
18	73	KP	25.03.1993	31	1800	2980	1	0	21,6
19	77	KP	07.05.1996	33	2100	2920	0	0	21,1
20	79	LL	23.03.1994	34	1680	2290	1	0	15,2
21	81	LD	12.02.1993	33	1585	2330	0	0	16,2
22	90	MG	20.03.1993	27	870	2170	1	0	13,4
23	93	MC	21.12.1992	31	1400	2680	1	0	15,4
24	94	MM	21.12.1992	31	1410	2630	1	0	17,1
25	97	MF	25.11.1995	32	2080	2800	1	0	15,0
26	100	NJ	20.11.1993	33	1950	3820	0	0	17,2
27	101	NA	06.01.1993	31	1390	2380	1	0	17,1
28	102	NV	06.01.1993	31	1770	2470	1	0	13,8
29	103	NI	31.03.1993	29	1290	2340	1	0	14,2
30	104	NA	31.03.1993	29	1295	2210	1	0	13,8
31	112	RR	06.01.1994	32	1480	2490	1	0	17,3
32	118	RJ	07.06.1996	32	1520	2060	1	0	12,2
33	119	SS	01.12.1994	30	1015		0	0	14,0
34	127	ST	04.05.1994	34	1510	2520	0	0	18,6
35	129	SL	19.10.1993	31	1540	2620	1	0	17,6
36	131	SN	02.09.1994	30	860	2030	1	0	15,0
37	134	SA	20.08.1995	32	885	2340	1	0	14,9
38	148	UD	08.04.1993	32	1300	2790	1	0	21,2
39	160	WS	15.11.1993	33	2000	2700	1	0	13,9
40	162	WL	06.03.1993	32	1410	2430	1	0	17,7
41	163	WP	06.03.1993	32	1510	2520	1	0	13,5
42	164	WF	19.03.1993	33	1950	2330	0	0	17,7

FallNr	GESNr	HBVERL	HBENTL	HBMEAN	HKTENTL	MCVENTL	MCHENTL	RETIENTL	ERYENTL
1	7	10,1	7,1	10,4	21,3	82,9	27,6	63	2,57
2	19	17,6	13,1	12,8	39,4	93,6	31,1	13	4,21
3	26	13,3	7,8	10,4	23,8	92,1	30,2	67	2,58
4	28	13,2	8,1	10,1	24,2	99,0	33,2	22	2,44
5	34	18,3	8,4	13,2	24,9	96,1	32,4	47	2,59
6	35	12,4	9,0	11,7	26,2	91,6	31,5		2,86
7	36	10,9	7,6	11,0	22,1	91,7	31,5	38	2,41
8	40	15,3	9,5	12,2	27,4	88,0	30,5	24	3,11
9	50	10,4	9,9	10,6	29,1	85,7	29,1	17	3,40
10	52	10,1	9,7	10,7	29,6	87,4	29,2	30	3,39
11	54	15,9	7,7	10,2	23,5	83,1	27,1	24	2,88
12	57	11,5	7,9	11,1	22,0	89,8	31,5	35	2,52
13	58	8,1	9,2	10,5	26,8	87,0	29,9		3,08
14	60	11,5	8,4	9,9	25,6	79,1	25,9	54	3,24
15	63	12,3	8,2	10,8	23,9	93,9	32,3	47	2,54
16	67	13,1	9,1	10,1	27,0	77,2	26,0	20	3,50
17	71	13,5	8,2	11,3	24,2	91,5	31,1	12	2,64
18	73	12,3	8,6	12,6	26,4	92,5	30,2	45	2,85
19	77	11,2	10,9	12,0	32,4	89,0	29,9		3,64
20	79	15,2	8,9	12,7	26,3	99,8	33,7	24	2,64
21	81	16,8	8,5	12,8	24,5	92,7	32,2	39	2,64
22	90	9,7	9,5	10,2	28,1	90,4	30,5	112	3,11
23	93	13,6	8,5	11,3	24,7	86,5	29,8	28	2,85
24	94	11,9	8,3	11,0	24,2	88,5	30,3	38	2,74
25	97	12,6	7,7	10,7	25,2	83,6	28,2		3,01
26	100	17,2	9,6	10,4	29,4	88,6	28,9	48	3,32
27	101	12,4	8,0	11,7	22,6	91,5	32,4	79	2,47
28	102	12,7	8,6	10,9	25,1	89,9	30,8	10	2,79
29	103	10,0	9,1	10,2	32,0	91,3	29,3	23	3,19
30	104	8,5	8,4	10,4	28,0	99,4	26,3	62	3,00
31	112	15,2	8,5	11,5	25,7	93,3	30,9	72	2,75
32	118	11,6	8,8	11,1	25,4	102,6	35,5	39	2,48
33	119	10,9	10,9	11,2	32,1	90,7	30,8		3,54
34	127	18,6	9,0	14,0	29,2	101,1	31,1		2,89
35	129	12,8	8,2	11,4	24,8	90,3	29,8	61	2,75
36	131	11,1	8,3	10,2	25,2	83,4	27,5	53	3,02
37	134	9,7	8,0	9,3	22,7	84,2	29,6	26	2,70
38	148	14,5	8,8	13,2	29,5	85,8	27,0	43	3,44
39	160	13,9	8,4	12,1	24,4	98,0	33,7	30	2,49
40	162	12,8	7,9	10,6	24,5	89,0	28,7	98	2,75
41	163	12,4	8,4	9,5	26,7	83,9	26,4	104	3,18
42	164	10,9	9,3	11,6	27,6	103,0	34,7	32	2,68

FallNr	GESNr	TRANSINT	TRANSNG	MEHRLGEB	IUD	ANS	BPD	AIS	SEPSIS	IPL	ERYBL	SHUNT
1	7	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
2	19	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
3	26	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0
4	28	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	3
5	34	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
6	35	1	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0
7	36	1	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0
8	40	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
9	50	2	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
10	52	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
11	54	2	0	1	0	1	1	0	0	0	0	2
12	57	1	0	3	0	1	0	1	0	1	0	0
13	58	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
14	60	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
15	63	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
16	67	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
17	71	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
18	73	0	0	2	0	1	1	1	0	0	0	1
19	77	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
20	79	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
21	81	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
22	90	2	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0
23	93	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0
24	94	2	0	2	0	1	1	0	1	0	0	0
25	97	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
26	100	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
27	101	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
28	102	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0
29	103	2	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0
30	104	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
31	112	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0
32	118	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
33	119	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0
34	127	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
35	129	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
36	131	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
37	134	1	2	3	1	0	0	1	0	0	0	0
38	148	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
39	160	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	0
40	162	0	1	2	0	1	0	1	0	1	0	0
41	163	0	0	2	0	1	0	1	0	1	0	1
42	164	0	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0

FallNr	GESNr	OP	PVB	VORBEL	AUFLG	FFT	HB1WO	HB2WO	HB3WO	HB4WO	HB5WO	HB6WO
1	7	0	0	0	62	0	18,5	17,0	15,4	9,0	8,0	7,5
2	19	0	0	0	41	0	16,8	14,1	11,4	10,7	8,5	13,1
3	26	0	0	0	45	0	16,6	17,4	14,5	8,8	7,8	
4	28	0	0	0	41	0	16,6	13,9	11,1	8,3	8,2	8,1
5	34	1	0	0	49	0	16,5	16,2	14,5	11,7	10,3	8,2
6	35	0	0	0	31	0	16,0	14,1	12,4	9,0		
7	36	0	0	0	31	0	15,7	12,6	11,7	7,6		
8	40	0	0	0	58	0	15,3	13,6	12,2	10,8	9,0	9,2
9	50	0	0	0	65	0	15,2	13,8	11,4	11,1	10,4	9,5
10	52	0	0	0	58	0	15,0	13,8	12,3	7,4	11,4	10,1
11	54	0	0	0	56	0	15,0	13,3	11,9	9,2	9,4	8,9
12	57	0	0	0	54	0	14,5	11,7	9,9	12,8	10,8	9,6
13	58	0	0	0	66	0	14,4	12,1	11,0	8,1	11,4	10,0
14	60	0	0	0	63	0	13,8	10,3	8,5	9,9	9,9	9,4
15	63	0	0	0	36	0	13,8	13,3	9,7	8,5	8,2	
16	67	3	0	0	104	0	13,7	12,2	9,8	10,1	8,8	9,5
17	71	0	0	0	37	0	13,7	12,7	9,8	9,3	8,2	
18	73	1	0	0	47	0	13,7	11,5	9,6	10,8	9,7	9,3
19	77	0	0	0	48	0	13,7	11,2	11,2	9,4	9,7	8,4
20	79	0	0	0	34	0	13,6	11,0	9,8	10,4	8,9	
21	81	0	0	0	33	0	13,5	13,5	10,4	10,0	8,5	
22	90	0	0	0	89	0	13,2	10,9	8,2	9,9	12,8	11,0
23	93	0	0	0	60	0	13,2	12,1	10,7	10,4	8,4	11,6
24	94	1	0	0	63	0	13,1	12,0	11,1	14,5	9,9	8,3
25	97	0	0	0	44	0	13,0	11,5	9,9	10,6	8,4	8,5
26	100	0	0	0	67	0	12,8	11,4	10,0	8,1	7,1	10,6
27	101	0	0	0	54	0	12,7	11,8	10,6	10,4	10,4	9,0
28	102	0	0	0	41	0	12,7	12,6	9,7	12,1	10,4	8,6
29	103	0	0	2	55	0	12,7	10,2	8,2	10,0	8,3	11,5
30	104	0	0	2	48	0	12,6	9,6	9,8	10,5	9,1	8,7
31	112	0	0	0	49	0	12,4	12,2	10,6	10,7	10,0	9,4
32	118	0	0	0	33	0	12,4	11,1	9,8	9,2	8,8	
33	119	0	0	0	42	0	12,4	11,3	8,7	9,0	11,6	10,9
34	127	1	0	0	47	0	12,2	9,7	11,7	13,1	10,8	9,9
35	129	2	0	0	55	0	12,0	10,3	10,4	8,9	12,8	11,2
36	131	0	0	0	68	0	12,0	11,6	10,0	9,4	7,5	6,9
37	134	0	0	0	87	0	11,9	10,3	8,8	7,9	7,1	11,1
38	148	0	0	0	60	0	11,5	9,8	9,8	12,9	11,5	10,1
39	160	1	0	0	36	0	11,0	13,6	12,0	11,4	10,9	8,4
40	162	0	0	0	54	0	10,5	13,2	9,7	8,7	11,9	9,4
41	163	0	0	0	54	0	10,3	14,5	10,5	8,4	7,9	7,3
42	164	0	1	0	34	0	9,5	11,2	7,7	9,0	9,3	

FailNr	GESNr	HB7WO	HB8WO	HB9WO	HB10WO	HB11WO	HB12WO	HB13WO	HB14WO	HB15WO
1	7	7,3	7,1							
2	19									
3	26									
4	28									
5	34	8,4								
6	35									
7	36									
8	40	9,3	9,5							
9	50	8,6	7,4	11,5	9,9					
10	52	9,7								
11	54	8,9	7,7							
12	57	8,1	7,9							
13	58	9,1	10,0	9,2						
14	60	8,6	7,7	8,4						
15	63									
16	67	10,5	8,8	9,3	9,1	9,1	9,0	8,8	9,0	9,1
17	71									
18	73	8,6								
19	77	12,2	10,9							
20	79									
21	81									
22	90	9,1	8,0	6,8	11,5	9,2	8,6	9,5		
23	93	10,6	8,5							
24	94	11,9	9,6	9,3	8,8	8,3				
25	97	7,7								
26	100	9,9	8,9	9,1	9,6					
27	101	7,6	8,0							
28	102									
29	103	10,2	9,1							
30	104	8,4								
31	112	7,3	8,5							
32	118									
33	119									
34	127	9,0								
35	129	9,2	9,0	8,2						
36	131	11,4	8,9	8,7	8,3					
37	134	9,7	8,3	7,1	6,9	6,9	8,0			
38	148	10,6	9,3	8,8						
39	160									
40	162	8,1	7,8	7,9						
41	163	7,9	8,4							
42	164									

Anhang 2: Curriculum vitae

Frank Kowalzik

Persönliche Daten:

Geburtsdatum/-ort: 5. Januar 1970 in Hamburg
Wohnort: Wackernheim bei Mainz
Familienstand: verheiratet

Ausbildungsdaten:

Schullaufbahn:

1976 - 1980: Katholische Grundschule in Hamburg-Harburg
1980 - 1989: St. Ansgar-Gymnasium in Hamburg
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Bundeswehr:

1989 - 1991: Zeitsoldat im Sanitätsbataillon 3
Beginn der Laufbahn zum Offizier der Reserve
Letzter Dienstgrad: Oberleutnant der Reserve

Studium:

1991 - 1997: Universitätsklinik Eppendorf in Hamburg

1996 - 1997: Praktisches Jahr:

1. Pädiatrie an der Universitätsklinik Hamburg
2. Innere Medizin an der Southpacific School of Medicine auf den Fiji-Islands
3. Chirurgie an der Yale Medical School in den USA

Ärztliche Tätigkeit:

Seit dem 01.03.1998 in der Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz.

Anhang 3

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. H. H. Hellwege, der mich bei der Durchführung dieser Arbeit in einzigartiger Weise unterstützt hat. Als Doktorvater stand er mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Verfügung. Auch für die mir entgegengebrachte Geduld, gerade in schweren Zeiten, die im Verlauf der Fertigstellung dieser Arbeit nicht planbar waren, möchte ich mich an dieser Stelle ausdrücklich bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeitern der Intensiv- und Neugeborenenstation der Universitätskinderklinik Eppendorf, die mir stets freundlich und sehr hilfsbereit entgegengetreten sind und so diese Arbeit erst ermöglichten.